

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUKT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TAVANIC 250 , tabletten 250 mg

TAVANIC 500 , tabletten 500 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

250 mg tabletten

Eén omhulde tablet Tavanic bevat als werkzaam bestanddeel 256,23 mg levofloxacinemihydraat, overeenkomend met 250 mg levofloxacin.

500 mg tabletten

Eén omhulde tablet Tavanic bevat als werkzaam bestanddeel 512,46 mg levofloxacinemihydraat, overeenkomend met 500 mg levofloxacin.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten .

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bij volwassenen met milde tot matige ernstige infecties zijn Tavanic tabletten bestemd voor de behandeling van de volgende infecties veroorzaakt door voor levofloxacin gevoelige micro-organismen :

- * Acute sinusitis.
- * Acute exacerbatie van chronische bronchitis,
- * Pneumonie, verkregen buiten het ziekenhuis,
- * Gecompliceerde urineweginfecties inclusief pyelonephritis
- * Infecties van de huid en de weke delen.

Er dient rekening te worden gehouden met de nationale en/of lokale richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Tavanic-tabletten worden één of twee keer per dag toegediend. De dosering is afhankelijk van het type en de ernst van de infectie en van de gevoeligheid van het veronderstelde oorzakelijke pathogeen.

Behandelingsduur

De duur van de behandeling is afhankelijk van het ziekteverloop en heeft een maximum van 14 dagen. Zoals voor een behandeling met antibiotica in het algemeen geldt, dienen Tavanic tabletten tenminste 48 tot 72 uur na het verdwijnen van koorts te worden ingenomen of totdat eradicatie van de bacteriën door onderzoek is bevestigd.

Toedieningswijze

Tavanic tabletten dienen zonder kauwen en met voldoende vloeistof te worden ingenomen. De tabletten mogen langs de breukstreep worden gebroken ter aanpassing van de dosis. De tabletten mogen tijdens de maaltijd of tussen de maaltijden worden ingenomen. Tavanic tabletten moeten tenminste twee uur vóór of na toediening van ijzerzouten, antacida of sucralfaat worden ingenomen, omdat anders de absorptie kan worden verminderd (zie 4.5 interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Aanbevolen doseringen voor Tavanic:

Dosering voor patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring > 50 ml/min)

Indicatie	Schema dagdosering (afhankelijk van de ernst van de infectie)	Duur van de behandeling
Acute sinusitis	500 mg 1 maal per dag	10-14 dagen
Acute exacerbatie van chronische bronchitis	250 mg tot 500 mg 1 maal per dag	7-10 dagen
Pneumonie, verkregen buiten het ziekenhuis	500 mg 1 of 2 maal per dag	7-14 dagen
Gecompliceerde urineweginfecties incl. Pyelonephritis	250 mg 1 maal per dag	7-10 dagen
Infecties van de huid en de weke delen	250 mg 1 maal per dag of 500 mg 1 of 2 maal per dag	7-14 dagen

Dosering voor patiënten met gestoorde nierfunctie (creatinineklaring \geq 50 ml/min)

	Doseringsschema		
	250 mg per 24 uur	500 mg per 24 uur	500 mg per 12 uur
	Eerste dosis	Eerste dosis	Eerste dosis
	250 mg	500 mg	500 mg
50 - 20 ml/min	dan: 125 mg per 24 uur	dan: 250 mg per 24 uur	dan: 250 mg per 12 uur
19 - 10 ml/min	dan: 125 mg per 48 uur	dan: 125 mg per 24 uur	dan: 125 mg per 12 uur
< 10 ml/min (incl. hemodialyse en CAPD) ¹	dan: 125 mg per 48 uur	dan: 125 mg per 24 uur	dan: 125 mg per 24 uur

¹ Bij patiënten die hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) ondergaan, zijn geen aanvullende doses vereist.

Dosering voor patiënten met gestoorde leverfunctie

De dosering hoeft niet te worden aangepast, aangezien levofloxacin niet of nauwelijks door de lever wordt gemetaboliseerd en hoofdzakelijk via de nieren wordt uitgescheiden.

Dosering voor bejaarden

De dosering bij bejaarden hoeft alleen te worden aangepast als dit op grond van de nierfunctie noodzakelijk wordt geacht.

4.3 Contra-indicaties

Tavanic tabletten mogen niet worden gebruikt:

- ? bij patiënten die overgevoelig zijn voor levofloxacin, voor andere chinolonen of voor een van de hulpstoffen,
- ? bij epilepsiepatiënten,
- ? bij patiënten met peesaandoeningen in de anamnese die gerelateerd zijn aan het gebruik van fluorochinolonen,
- ? bij kinderen of adolescenten, die nog in de groei zijn,
- ? tijdens de zwangerschap,
- ? tijdens de lactatie.

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

In de meest ernstige gevallen van pneumonie, veroorzaakt door pneumococci, is Tavanic misschien niet de optimale therapie.

Bij nosocomiale infecties ten gevolge van *P. aeruginosa* kan combinatietherapie nodig zijn.

Door Clostridium difficile veroorzaakte aandoening

Indien tijdens of na de behandeling met Tavanic tabletten diarree optreedt, in het bijzonder als deze ernstig, aanhoudend en/of bloederig is, kan dit een symptoom zijn van een door *Clostridium difficile* veroorzaakte ziekte, waarvan de ernstigste vorm pseudomembraneuze colitis is. Indien de diagnose pseudomembraneuze colitis wordt vermoed, moet behandeling met Tavanic tabletten onmiddellijk worden gestaakt en moet de patiënt onverwijld behandeld worden met ondersteunende maatregelen en/of specifieke therapie (b.v. oraal vancomycine). Middelen die de peristaltiek remmen zijn in deze klinische situatie gecontra-indiceerd.

Tendinitis

Tendinitis, een enkele maal waargenomen tijdens behandeling met chinolonen, kan in sommige gevallen tot ruptuur van met name de Achillespees leiden. Bij oudere patiënten komt tendinitis vaker voor. Het risico op peesruptuur kan bij gelijktijdige behandeling met corticosteroïden zijn verhoogd. Indien de diagnose tendinitis wordt vermoed, moet behandeling met Tavanic tabletten onmiddellijk worden gestaakt en een geschikte therapie (b.v. immobilisatie) voor de betrokken pees worden ingesteld.

Patiënten met predispositie voor convulsies

Tavanic tabletten zijn gecontra-indiceerd voor patiënten met epilepsie in de anamnese en dienen, evenals voor andere chinolonen geldt, met uiterste voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met neiging tot convulsies, zoals patiënten met een voorgeschiedenis van lesies in het centrale zenuwstelsel, bij gelijktijdige behandeling met fenbufen en soortgelijke niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen of met geneesmiddelen die de cerebrale convulsiedrempel verlagen, zoals b.v. theophylline. (zie 4.5 interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Patiënten met een G-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie

Patiënten met een latent of een actueel defect in de glucose-6-fosfaatdehydrogenase-activiteit kunnen gevoelig zijn voor het ontstaan van hemolytische reacties als zij behandeld worden met antibiotica van het chinolontype en derhalve dient levofloxacin met voorzichtigheid te worden gegeven.

Patiënten met gestoorde nierfunctie

Aangezien levofloxacin hoofdzakelijk via de nieren wordt uitgescheiden, dient de Tavanic-dosis bij patiënten met een nierfunctiestoornis te worden aangepast.

Preventie van fotosensibilisatie

Hoewel fotosensibilisatie zeer zelden voorkomt tijdens behandeling met levofloxacin, wordt aanbevolen dat patiënten zich niet onnodig blootstellen aan sterk zonlicht of kunstmatig UV-licht (b.v. hoogtezon, solarium) om fotosensibilisatie te voorkomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

IJzerzouten, antacida die magnesium of aluminium bevatten

Bij gelijktijdige toediening van ijzerzouten of antacida die magnesium of aluminium bevatten en Tavanic tabletten neemt de absorptie van levofloxacin significant af. Het wordt aanbevolen preparaten die bi- of trivalente kationen bevatten, zoals ijzerzouten en antacida die magnesium of aluminium bevatten, niet binnen 2 uur vóór of na toediening van Tavanic tabletten in te nemen. Er werd geen interactie met calciumcarbonaat vastgesteld.

Sucralfaat

De biologische beschikbaarheid van Tavanic tabletten neemt significant af, wanneer deze gelijktijdig met sucralfaat worden toegediend. Indien de patiënt zowel sucralfaat als Tavanic moet gebruiken, is het het beste om sucralfaat 2 uur na het innemen van Tavanic tabletten toe te dienen .

Theofylline, fenbufen of soortgelijke niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen

In een klinische studie konden geen farmacokinetische interacties van levofloxacin met theofylline worden aangetoond. Er kan echter een duidelijke verlaging van de cerebrale convulsiedrempel optreden, wanneer chinolonen tegelijk worden toegediend met theofylline, NSAID's of andere middelen die de convulsiedrempel verlagen. De concentratie van levofloxacin was ongeveer 13 % hoger in de aanwezigheid van fenbufen dan wanneer het alleen gegeven werd.

Probenecide en cimetidine

Probenecide en cimetidine hadden een statistisch significant effect op de eliminatie van levofloxacin. De renale klaring van levofloxacin werd gereduceerd door cimetidine (24%) en probenecide (34%). Dit komt omdat beide geneesmiddelen de renale tubulaire secretie van levofloxacin kunnen blokkeren. Het is echter onwaarschijnlijk dat, bij de doseringen getest in de studie, de statistisch significante kinetische verschillen klinisch relevant zijn.

Voorzichtigheid is geboden indien levofloxacin gelijktijdig wordt gegeven met geneesmiddelen die de tubulaire renale secretie beïnvloeden zoals probenecide en cimetidine, vooral bij patiënten met een gestoorde nierfunctie.

Cyclosporine

De halveringstijd van cyclosporine werd met 33% verhoogd bij gelijktijdige toediening van levofloxacin.

Maaltijden

Er is geen klinisch relevante interactie met voedsel. Tavanic tabletten kunnen daarom ook tijdens de maaltijd worden toegediend .

Andere relevante informatie

Klinisch-farmacologische studies werden uitgevoerd om mogelijke farmacokinetische interacties te onderzoeken tussen levofloxacin en gebruikelijk voorgeschreven geneesmiddelen. De farmacokinetiek van levofloxacin werd niet klinisch relevant beïnvloed bij gelijktijdig gebruik van levofloxacin met de volgende geneesmiddelen:

calciumcarbonaat	digoxine	glibenclamide
ranitidine	warfarine	

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Zwangerschap

Reproductiestudies in dieren gaven geen aanwijzingen voor mogelijke problemen. Aangezien over het gebruik bij de mens echter onvoldoende gegevens bestaan en uit experimenten is gebleken dat fluorochinolonen bij het organisme in de groeifase afwijkingen van het kraakbeen in dragende gewrichten kunnen veroorzaken, mogen Tavanic tabletten niet bij zwangere vrouwen worden gebruikt.

Lactatie

Aangezien over het gebruik bij de mens onvoldoende gegevens bestaan en uit experimenten is gebleken dat fluorochinolonen bij het organisme in de groeifase afwijkingen van het kraakbeen in dragende gewrichten kunnen veroorzaken, mag Tavanic tabletten niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven .

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Sommige bijwerkingen (b.v. duizeligheid/vertigo, slaperigheid en visusstoornissen) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt nadelig beïnvloeden en daarom een risico vormen in situaties waarin deze vaardigheden van bijzonder belang zijn (b.v. bij het autorijden of het bedienen van machines).

4.8 Bijwerkingen

De hieronder weergegeven informatie is gebaseerd op gegevens uit klinische studies met meer dan 5000 patiënten en op de ruime ervaring die is opgedaan na het in de handel brengen. De volgende frequentiegrenzen zijn gebruikt:

zeer algemeen	meer dan		10%
algemeen	1%	tot	10%
soms	0,1%	tot	1%
zelden	0,01%	tot	0,1%
zeer zelden	minder dan		0,01%
in sporadische gevallen			

Allergische reacties

Soms: pruritus, rash,
Zelden: urticaria, bronchospasmen/dyspnoe,
Zeer zelden: angio-oedeem, hypotensie, anafylactisch-achtige shock;
fotosensibilisatie,

In sporadische gevallen: ernstige bulleuze erupties zoals Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom) en erythema exsudativum multiforme.

Anafylactische/anafylactoïde reacties van huid en slijmvliezen kunnen soms reeds na éénmalige toediening optreden

Gastro-intestinaal, stofwisseling

Algemeen: nausea, diarree,
Soms: anorexia, braken, buikpijn, dyspepsie,
Zelden: bloederige diarree, die uiterst zelden kan duiden op enterocolitis, incl. pseudomembraneuze colitis,
Zeer zelden: hypoglykemie, in het bijzonder bij diabetici.

Neurologisch

Soms: hoofdpijn, duizeligheid/vertigo, slaperigheid, slapeloosheid,
Zelden: paresthesieën, tremor, angst, agitatie, verwarring, convulsies,
Zeer zelden: hypesthesie, visusstoornissen en stoornissen in gehoor, smaak en reuk, hallucinaties.

Cardiovasculair

Zelden: tachycardie, hypotensie
Zeer zelden: shock (gelijkend op anafylactische shock)

Bewegingsapparaat

Zelden: artralgie, myalgie, peesaandoeningen incl. tendinitis (b.v. van de Achillespees),
Zeer zelden: peesruptuur (b.v. Achillespees), zoals bij andere fluorochinolonen kan deze bijwerking binnen 48 uur na het begin van de behandeling optreden en bilateraal zijn. Spierzwakte, wat van bijzonder belang kan zijn bij patiënten met myasthenia gravis,

In sporadische gevallen: rhabdomyolyse.

Lever, nieren

Algemeen: stijging van leverenzymen (b.v. AST (SGOT), ALT (SGPT)),
Soms: stijging van bilirubine, stijging van serumcreatinine,
Zeer zelden: reacties van de lever zoals hepatitis, acuut nierfalen (b.v. als gevolg van interstitiële nefritis).

Bloed

Soms: eosinofilie, leukopenie,
Zelden: neutropenie, trombocytopenie,
Zeer zelden: agranulocytose,
In sporadische gevallen: hemolytische anemie, pancytopenie.

Andere bijwerkingen

Soms: asthenie, superinfecties met schimmels en proliferatie van andere resistente micro-organismen,
Zeer zelden: allergische pneumonitis, koorts.

Andere bijwerkingen die bekend zijn in verband met de toediening van fluorochinolonen zijn:

- ? psychotische reacties zoals acute verwarringstoestanden en depressieve stemmingsveranderingen. (Deze reacties kunnen reeds na éénmalige toediening optreden),
- ? extrapyramidale symptomen en andere stoornissen van de spiercoördinatie,
- ? allergische vasculitis.
- ? aanvallen van porfyrie in porfyriepatiënten

4.9 Overdosering

Volgens toxicologisch onderzoek bij dieren zijn als belangrijkste symptomen na acute overdosering met Tavanic tabletten te verwachten: CZS-symptomen zoals verwarring, duizeligheid, bewustzijnsstoornissen en convulsies, alsook gastro-intestinale reacties zoals nausea en erosie van de slijmvliezen.

Bij aanzienlijke overdosering dient maagspoeling te worden overwogen en een symptomatische behandeling uitgevoerd. Antacida kunnen ter bescherming van het maagslijmvlies worden gebruikt. Hemodialyse, inclusief peritoneaal dialyse en CAPD, is niet effectief om levofloxacin uit het lichaam te verwijderen. Een specifiek antidotum is niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Levofloxacin is een synthetisch anti-bacterieel middel uit de klasse van de fluorochinolonen (ATC-code J01MA). Het is de S(-)-enantiomeer van het racemische mengsel ofloxacin.

Werkingsmechanisme

Als anti-bacterieel middel uit de groep van de fluorochinolonen heeft levofloxacin effect op het DNA - DNA-gyrase-complex, en op het Topo-isomerase IV.

Grenswaarden

De voorlopige door de NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards) aanbevolen MIC grenswaarden voor levofloxacin, om de gevoelige organismen te scheiden van de matig gevoelige en de matig gevoelige van de resistente organismen, zijn:
gevoelig ? 2 mg/l, resistent ? 8 mg/l

Antibacterieel spectrum

De prevalentie van de resistentie kan geografisch en over de tijd verschillen voor specifieke stammen en lokale informatie over resistentie is derhalve gewenst, vooral in geval van ernstige infecties. De bijgevoegde informatie geeft derhalve slechts een algemene richtlijn voor de waarschijnlijkheid dat een micro-organisme gevoelig zal zijn voor levofloxacin of niet. In de lijst zijn slechts micro-organismen weergegeven die relevant zijn voor de eerder genoemde klinische indicaties.

GEVOELIGE MICRO-ORGANISMEN

Aeroob gram-positief

*Enterococcus faecalis*¹
*Staphylococcus aureus*¹ methi-S
Staphylococcus haemolyticus methi-S
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci groep C en G
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹ peni-I/S/R
*Streptococcus pyogenes*¹

Aeroob gram-negatief

*Acinetobacter baumannii*¹
*Citrobacter freundii*¹
Eikenella corrodens
Enterobacter aerogenes
Enterobacter agglomerans
*Enterobacter cloacae*¹
*Escherichia coli*¹
*Haemophilus influenzae*¹ ampi-S/R
*Haemophilus para-influenzae*¹
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae*¹
*Moraxella catarrhalis*¹ B+/B-
*Morganella morganii*¹
Pasteurella multocida
*Proteus mirabilis*¹
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
*Pseudomonas aeruginosa*¹
*Serratia marcescens*¹

¹ de klinische effectiviteit werd in klinische studies bewezen

Anaeroob

Bacteroides fragilis
Clostridium perfringens
Peptostreptococcus

“Andere “

*Chlamydia pneumoniae*¹
Chlamydia psittaci
*Legionella pneumophila*¹
*Mycoplasma pneumoniae*¹

MATIG GEVOELIGE MICRO-ORGANISMEN

Aeroob gram-positief

Staphylococcus haemolyticus methi-R

Aeroob gram-negatief

Burkholderia cepacia

Anaeroob

Bacteroides ovatus
Bacteroides thetaiotamicron
Bacteroides vulgatus
Clostridium difficile

RESISTENTE MICRO-ORGANISMEN

Aeroob Gram-positief

Staphylococcus aureus methi-R

Andere informatie

Het voornaamste mechanisme voor de resistentie is het gevolg van een *gyr-A* mutatie. Er is in vitro een kruisresistentie tussen levofloxacin en andere fluorchinolonen.

Ontstane resistentie voor levofloxacin werd recent gerapporteerd in 1997:

- *S. pneumoniae* in Frankrijk, ? 1%
- *H. influenzae*: zelden

Als gevolg van het werkingmechanisme bestaat er over het algemeen geen kruisresistentie tussen levofloxacin en andere groepen van antibacteriële middelen.

Bij nosocomiale infecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* kan combinatietherapie nodig zijn.

¹ de klinische effectiviteit werd in klinische studies bewezen

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt levofloxacin snel en nagenoeg volledig geabsorbeerd met maximale plasmaconcentraties die binnen 1 uur worden bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ca. 100%. Levofloxacin volgt een lineaire farmacokinetiek binnen het bereik van 50 tot 600 mg.

Het gebruik van voedsel heeft vrijwel geen invloed op de absorptie van levofloxacin.

Verdeling

Levofloxacin wordt voor ca. 30 - 40% aan serumeiwitten gebonden. Na herhaalde toediening van 500 mg levofloxacin eenmaal daags was de accumulatie te verwaarlozen. Er treedt een geringe, maar voorspelbare accumulatie van levofloxacin op na toediening van tweemaal daags 500 mg. Een steady-state wordt binnen 3 dagen bereikt.

Penetratie in weefsels en lichaamsvloeistoffen

Penetratie in het bronchiale slijmvlies, Epithelial Lining Fluid (ELF)

De maximale levofloxacin concentraties in het slijmvlies van de bronchiën en de Epithelial Lining Fluid (ELF) na 500 mg orale toediening waren resp. 8,3 µg/g en 10,8 µg/ml. Deze werden ca. 1 uur na toediening bereikt.

Penetratie in longweefsel

Maximale concentraties levofloxacin in het longweefsel na 500 mg orale toediening waren ca. 11,3 µg/g en deze werden 4 tot 6 uur na toediening bereikt. De concentratie in longweefsel was in alle gevallen hoger dan die in plasma.

Penetratie in blaarvocht

Maximum concentraties levofloxacin van ongeveer 4,0 en 6,7 µg/ml in het vocht van huidblaren werden 2-4 uur na toediening bereikt na een driedaagse behandeling met respectievelijk eenmaal of tweemaal daags 500 mg.

Penetratie in de cerebo-spinale vloeistof

Levofloxacin penetreert slecht in de cerebro-spinale vloeistof.

Concentratie in urine

De gemiddelde concentraties in urine 8-12 uur na een enkele orale dosis van 150 mg, 300 mg of 500 mg levofloxacin waren respectievelijk 44 mg/l, 91 mg/l en 200 mg/l.

Metabolisering

Levofloxacin wordt in zeer geringe mate omgezet in de metabolieten desmethyl-levofloxacin en levofloxacin-N-oxide. Deze metabolieten maken minder dan 5% uit van de in de urine uitgescheiden dosis. Levofloxacin is stereochemisch stabiel en ondergaat geen chirale inversie.

Eliminatie

Na orale en intraveneuze toediening wordt levofloxacin relatief langzaam uit het plasma geklaard ($t_{1/2}$: 6 - 8 uur). De uitscheiding verloopt primair via de nieren (>85% van de toegediende dosis).

Er zijn geen belangrijke verschillen in de farmacokinetiek van levofloxacin na intraveneuze en orale toediening, wat aanleiding geeft tot de veronderstelling dat orale en intraveneuze toediening vergelijkbaar zijn.

Mensen met nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van levofloxacin wordt beïnvloed door nierinsufficiëntie. Met het afnemen van de nierfunctie dalen ook de renale eliminatie en klaring, terwijl de eliminatiehalfwaardetijd stijgt, zoals aangegeven in onderstaande tabel.

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20-40	50-80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [uren]	35	27	9

Ouderen

Er bestaan geen significante verschillen in de farmacokinetiek van levofloxacin bij jonge en oude mensen, behalve die welke verband houden met verschillen in de creatinineklaring.

Geslachtsverschillen

Analyses van de resultaten van mannelijke en vrouwelijke patiënten lieten kleine tot marginale verschillen zien in de farmacokinetiek van levofloxacin. Er zijn geen aanwijzingen dat deze geslachtsverschillen klinische relevant zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**Acute toxiciteit**

De bij muizen en ratten gevonden waarden voor de mediane letale dosis (LD_{50}) na orale toediening van levofloxacin lagen in het bereik van 1500 - 2000 mg/kg. Toediening van 500 mg/kg p.o. aan apen had weinig effect behalve braken.

Toxiciteit na herhaalde toediening

Studies naar toediening via maagsonde zijn voor de duur van één en zes maanden bij ratten en apen uitgevoerd.

Doseringen waren 50, 200, 800 mg/kg/dag en 20, 80, 320 mg/kg/dag gedurende 1 en zes maanden in de rat en 10, 30, 100 mg/kg/dag en 10, 25, 62,5 mg/kg/dag gedurende 1 en 6 maanden bij apen.

Effecten op de behandeling waren minimaal in de rat met licht effect voornamelijk bij 200 mg/kg/dag of meer in verminderde voedselopname en licht veranderde hematologische en biochemische parameters. De "No Observed Adverse Effect Levels" (NOEL) in deze studies werd vastgesteld op 200 en 20 mg/kg/dag na respectievelijk 1 en 6 maanden.

Toxiciteit na orale dosering bij apen was minimaal, met een verminderd lichaamsgewicht bij 100 mg/kg/dag en, in enkele dieren bij deze dosering, met salivatie, diarree en een afgenomen pH van de urine. Er werd geen toxiciteit waargenomen in de 6 maanden studie. The Noel's werden vastgesteld op 30 en en 62,5 mg/kg/dag na respectievelijk 1 en 6 maanden.

De NOEL kwamen in de zes maanden durende studie uit op 20 en 62,5 mg/kg/dag voor respectievelijk ratten en apen.

Voortplantingstoxiciteit

Levofloxacin had geen nadelig effect op de vruchtbaarheid of de reproductie bij ratten bij orale doses tot 360 mg/kg/dag of intraveneuze doses tot 100 mg/kg/dag. Levofloxacin was niet teratogeen in ratten bij orale doses tot 810 mg/kg/dag of intraveneuze doses tot 160 mg/kg/dag. Er werd geen teratogeniteit waargenomen bij konijnen bij orale doses tot 50 mg/kg/dag of intraveneuze doses tot 25 mg/kg/dag. Levofloxacin had geen effect op de vruchtbaarheid en het enige gevolg voor de foetus was vertraagde rijping als resultaat van de toxiciteit bij de moeder.

Mutageniteit

Levofloxacin veroorzaakte geen genmutaties in cellen van bacteriën of zoogdieren, maar leidde wel tot chromosoomafwijkingen in de longcellen van de Chinese hamster (CHL) bij in vitro concentraties van 100 µg/ml of meer, zonder de stofwisseling te activeren. Uit in vivo tests (micronucleus, sister chromatid exchange, unscheduled DNA synthesis, dominant lethal tests) bleek geen enkel potentieel mutageen effect.

Fototoxiciteit

Studies in muizen met zowel orale als intraveneuze toediening toonden aan dat levofloxacin alleen fototoxische activiteit heeft bij zeer hoge doseringen. Levofloxacin vertoonde geen genotoxiciteit in een fotomutageniteitstest en het reduceerde de tumorontwikkeling in een fotocarcinogeniteitstest.

Carcinogeniteit

Uit een onderzoek naar toediening met het voedsel (0, 10, 30 en 100 mg/kg/dag) bij de rat gedurende twee jaar is geen enkele aanwijzing voor een potentieel carcinogeen effect gebleken.

Toxische effecten op de gewrichten

Evenals bij andere fluorochinolonen had levofloxacin invloed op het kraakbeen (blaren en holten) bij ratten en honden. Deze bevindingen waren bij jonge dieren het duidelijkst.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tavanic 250 mg en 500 mg omhulde tabletten bevatten de volgende hulpstoffen tot een gewicht van resp. 315 mg en 630 mg.

Kern van de tablet:

Crospovidon; hydroxypropylmethylcellulose; microkristallijn cellulose en natriumstearylfumaaraat.

Omhuiling van de tablet:

Hydroxypropylmethylcellulose; titaniumdioxide (E 171); talk; polyethyleenglycol; geel ijzeroxide (E 172) en rood ijzeroxide (E 172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Omhulde tabletten 250 mg en 500 mg: 60 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Er zijn geen speciale voorwaarden voor opslag.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-aluminium blisterstrips met omhulde tabletten

Verpakkingen met 250 mg: 1, 3, 5, 7, 10, 50, 200 indien in de handel verkrijgbaar

Verpakkingen met 500 mg: 1, 5, 7, 10, 50, 200 indien in de handel verkrijgbaar

6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

Door een breukstreep is aanpassing van de dosis voor patiënten met gestoorde nierfunctie mogelijk.

7. NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIELE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aventis Pharma B.V.
Bijenvlucht 30
3871 JJ Hoevelaken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tavanic 250	RVG 21811
Tavanic 500	RVG 21812

9. DATUM VAN DE EERSTE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

9 december 1997

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DEZE TEKST

9 januari 2002