



**ENDGÜLTIGES GUTACHTEN DES AUSSCHUSSES FÜR ARZNEISPEZIALITÄTEN GEMÄß
ARTIKEL 12 DER RICHTLINIE 75/319/EWG, LETZTGÜLTIGE FASSUNG**

Produktbezeichnung:	ZAGAM
INN:	Sparfloxacin
Stärke:	200 mg
Darreichungsform:	weiße Filmtabletten
Verabreichungsweg:	oral

Grundlage des Gutachtens

Am 6. Juni 1995 befaßte Dänemark den CPMP gemäß Artikel 12 der Richtlinie des Rates 75/319/EWG, letztgültige Fassung, und ersuchte ihn um eine Stellungnahme zu Risiken und Nutzen von ZAGAM 200-mg-Tabletten (Sparfloxacin). Der Grund hierfür war eine Rapid Alert vom 31. Mai 1995 aus Frankreich, mit der 643 Fallberichte über einen Zeitraum von 7 Monaten mitgeteilt wurden; 80 % davon betreffen Phototoxizität (Schreiben aus Dänemark ist beigefügt).

Am 6. Juni 1995 setzte der CPMP zunächst eine Frist von 90 Tagen, die am 12. September 1995 um weitere 90 Tage verlängert wurde.

Am 18. Juli 1995 wurde den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine konsolidierte Liste von Fragen übersandt.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gaben schriftliche Erklärungen am 21. August 1995 ab.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gaben zusätzliche Informationen am 21. September 1995 und am 17. November 1995 ab.

Gutachten

Nach der Prüfung der Angelegenheit am *19. Dezember 1995* ist der Ausschuß der Auffassung, daß die Genehmigung für das Inverkehrbringen von ZAGAM 200 mg (Sparfloxacin) aufrechterhalten werden sollte.

- Die Zusammenfassung der Produktmerkmale wird gemäß Anhang I geändert.
- Bestimmungen über weitere Bewertungen werden gemäß Anhang II festgelegt.

Dieses Gutachten mit seinen Anhängen und Anlagen sowie einem Bericht, der die Beurteilung des Arzneimittels enthält und die Gründe für die Schlußfolgerungen angibt, wird der Kommission, den Mitgliedsstaaten und den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen übermittelt.

London, den *19. Dezember 1995*

Prof. J. M. Alexandre
Vorsitzender, im Namen des Ausschusses für Arzneispezialitäten

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTMERKMALE
(Artikel 4 a der Richtlinie 65/65/EWG, letztgültige Fassung)

ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTMERKMALE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZAGAM (sparfloxacin) 200 mg

2. ZUSAMMENSETZUNG NACH ART UND MENGE

Sparfloxacin 200 mg

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer Filmtabletten zur oralen Verabreichung. Die Tabletten sind auf der einen Seite mit RPR201 gekennzeichnet.

4. KLINISCHE ASPEKTE

4.1. ANWENDUNGSGEBIETE

Aufgrund seines schweren Nebenwirkungsprofils muß die Anwendung von Sparfloxacin auf die Behandlung radiologisch bestätigter, ambulant erworbener Lungenentzündungen, die auf eine konventionelle Therapie nicht angesprochen haben und

- entweder durch Pneumokokken verursacht werden, die hochgradig resistent gegen Penicillin (MHK ≥ 2 mg/l) und andere Antibiotika sind,
- oder in einem epidemiologischen Umfeld auftreten, das auf ein hohes Risiko eines solchen multiresistenten Stammes hinweist,

beschränkt werden.

4.2. ART UND WEISE DER ANWENDUNG

Dieses Arzneimittel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, vorzugsweise abends.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion:

- 400 mg als Einzelgabe am ersten Tag
- dann 200 mg/Tag als tägliche Einzelgabe

Die Dauer der Erhaltungstherapie beträgt im Durchschnitt 10 Tage, bis zu maximal 14 Tagen.

Durch eine Erhöhung der Tagesdosis ist kein zusätzlicher Nutzen zu erwarten.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

- Studien über Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) sind nicht durchgeführt worden. Aufgrund der geringen Eliminationsrate über den Urin (= 10 %) ist eine Dosierungsanpassung nicht erforderlich. Dennoch sollte diese Patientengruppe mit Vorsicht beobachtet werden.
- Bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte das folgende Dosierungsschema befolgt werden:

- 400 mg Initialdosis am ersten Tag
 - dann 200 mg am dritten Tag
 - dann alle 48 Stunden, für die Dauer von maximal 14 Tagen.
- Eine sichere Verabreichung bei Hämodialyse- oder Peritonealdialyse-Patienten wurde nicht festgesetzt. Daher wird die Verabreichung von Sparfloxacin bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

- Eingeschränkte Leberfunktion ohne Cholestase: Eine Änderung der Dosierung ist nicht erforderlich. (siehe „Pharmakokinetische Eigenschaften“)
- Es liegen keine Daten über Patienten mit hochgradig eingeschränkter Leberfunktion vor.

4.3. GEGENANZEIGEN

- Exposition gegenüber Sonnenlicht, hellem, natürlichem Licht und UV Strahlen (siehe „Spezielle Warnhinweise und Spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“): Es ist unbedingt erforderlich, während der gesamten Dauer der Behandlung und für 5 Tage nach Beendigung der Behandlung eine Exposition gegenüber Sonnenlicht, hellem, natürlichem Licht und UV Strahlung zu vermeiden.
- Überempfindlichkeit gegen Sparfloxacin oder gegenüber Arzneimitteln aus der Familie der Chinolone.
- Gleichzeitige Anwendung von Amiodaron, Sotalol und Bepridil (siehe „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Arten von Wechselwirkungen“).
- Bei schwangeren oder stillenden Frauen (siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- Bei Kindern bis zum Ende der Wachstumsphase.
- Sehnenerkrankungen mit Fluorchinolonen in der Anamnese.
- Glukose-6-phosphat-dehydrogenase Mangel.
- Bekannte Q-T Intervall - Verlängerung (angeboren oder erworben).

Die gleichzeitige Anwendung antiarrhythmisch wirkender Arzneimittel oder anderer Arzneimittel, die Torsades de pointes hervorrufen können, sollte nicht erfolgen (siehe Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Arten von Wechselwirkungen)

4.4. SPEZIELLE WARNHINWEISE UND SPEZIELLE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ANWENDUNG

Phototoxizität:

Phototoxische Reaktionen sind üblich und gekennzeichnet durch Rötung, Schwellung und Bläschen. Diese Reaktionen sind manchmal schwer. Patienten können Verbrennungen zweiten Grades entwickeln, die die Unterbringung in einem Krankenhaus erforderlich machen. Die Häufigkeit des Auftretens dieser Reaktionen ist höher als bei anderen Fluorchinolonen.

Phototoxizität kann bei bewölktem Wetter oder sogar bei Abwesenheit von direkter Sonnenexposition auftreten.

Folglich sollte den Patienten geraten werden, während der gesamten Dauer der Behandlung und für 5 Tage nach Beendigung der Behandlung eine Exposition gegenüber Sonnenlicht, hellem Licht und UV Strahlung zu vermeiden.

Die Patienten müssen angewiesen werden, beim ersten Anzeichen oder Symptom von Phototoxizität die Sparfloxacin Behandlung abzubrechen und jede weitere Exposition gegenüber Sonnenlicht, hellem Licht oder UV Strahlung für die nächsten 5 Tage zu vermeiden.

Die Genesung kann bei Phototoxizitätsreaktionen langsam verlaufen und ein Wiederauftreten kann sogar mehrere Wochen nach Absetzen von Sparfloxacin vorkommen.

Verlängerung des QTc - Intervalls:

Bei gesunden Freiwilligen, die mit Sparfloxacin behandelt wurden, ist eine Verlängerung der QTc - Intervalle beobachtet worden. Der Mittelwert der maximalen Verlängerung betrug 19 ms und wurde bei der empfehlenden Dosierung von 400/200 mg beobachtet. Bei klinischen Prüfungen unter Beteiligung von 813 Patienten war die durchschnittliche Verlängerung ungefähr 3 % und 1,2 % der Patienten entwickelten QTc -Intervalle größer als 500 ms (Verlängerung von 100 ms bei 0,3 %), jedoch keine Arrhythmien.

Folglich ist die Anwendung von Sparfloxacin bei Patienten mit bekannter, angeborener oder erworbener (z. B. akuter myokardialer Infarkt) QTc - Verlängerung und die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit bekannter QTc verlängernder und/oder Torsades de pointes induzierender Wirkung nicht ratsam : z.B.: Chinin, Chloroquin, Erythromycin, Terfenadin, Astemizol, Probuco, Halofantrin, Pentamidin, Vincamin, Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Procainamid, Disopyramid), Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Bretylium), einige trizyklische Antidepressiva, einige Neuroleptika (z. B. Sultoprid und Phenothiazine) (siehe „Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und andere Arten von Wechselwirkungen“).

Sparfloxacin darf bei Patienten, die Amiodaron, Sotalol oder Bepridil erhalten, nicht angewendet werden (siehe „Gegenanzeigen“).

Prädisponierende Bedingungen für die Entstehung von Torsades de pointes:

- Hypokaliämie: Bei Patienten mit Hypokaliämie in der Anamnese, einschließlich der medikamentös verursachten (siehe „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Arten von Wechselwirkungen“), sollte vor Beginn der Behandlung mit Sparfloxacin der Kaliumspiegel korrigiert werden.
- Bradykardien jeglicher Genese
- Atrio-ventrikuläre Überleitungsstörungen
- Bei Pulsarrhythmien, insbesondere bei Bradyarrhythmien, mit Vorsicht und unter strenger Überwachung anwenden.

Tendinitis:

Tendinitis und/oder Sehnenabriß (insbesondere die Achillessehne betreffend) tritt unter Gabe von Chinolon-Antibiotika auf. Solche Reaktionen wurden besonders bei älteren Patienten und bei Patienten mit gleichzeitiger Kortikosteroidgabe beobachtet. Bei ersten Anzeichen von Schmerzen oder Entzündungen sollten die Patienten die Anwendung von Sparfloxacin abbrechen und die betroffenen Gliedmaßen ruhig stellen. Falls Symptome im Bereich einer Achillessehne auftreten, sollten geeignete Maßnahmen getroffen werden, die sicherstellen, daß kein Abriß einer der beiden Achillessehnen eintreten kann. (z. B. sollten beide Achillessehnen durch geeignete Stützeinrichtungen oder Fersenstücke geschützt werden).

Mycobacteria:

Bei Verdacht auf Tuberkulose sollte die antimycobakterielle Wirkung von Sparfloxacin berücksichtigt werden. Sparfloxacin kann zu falsch negativem Kulturnachweis von Mycobakterien führen.

4.5. WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN UND ANDERE ARTEN VON WECHSELWIRKUNGEN

Kontraindizierte gleichzeitige Medikation

- Amiodaron, Sotalol und Bepridil : Torsades de pointes Risiko aufgrund einer Verlängerung des QTc -Intervalls (additive elektrophysiologische Effekte)

Nicht ratsame gleichzeitige Medikation:

- Arzneimittel, die QTc - Verlängerung und/oder Torsades de pointes hervorrufen:
 - Antiarrhythmika : Bretylium, Disopyramid, Procainamid, Chinidin.
 - andere Arzneimittel : Astemizol, Erythromycin, Chinin, Chloroquin, Halofantrin, Pentamidin, Probuco, Terfenadin, Vincamin, einige trizyklische Antidepressiva, einige Neuroleptika (z. B. Sultoprid, Phenothiazine) : Torsades de pointes Risiko aufgrund der Verlängerung des QTc-Intervalls (additive elektrophysiologische Effekte). Sorgfältige klinische und elektrokardiographische Überwachung ist erforderlich, falls es als unumgänglich angesehen wird, eines der oben genannten Arzneimittel gleichzeitig anzuwenden.

Gleichzeitige Medikation, die Vorkehrungen bei der Anwendung erfordert:

- Eisensalze (orale Einnahme): Verringerung der Bioverfügbarkeit von Sparfloxacin aufgrund von Komplexbildung und eines nicht spezifischen Effekts auf die Resorptionskapazität des Magen-Darmtrakts. Eisensalze sollten nach Einnahme von Sparfloxacin (wenn möglich, mindestens 2 Stunden später) eingenommen werden.
- Salze, Oxide und Hydroxide von Magnesium, Aluminium und Kalzium (Antazida): Verringerung der gastrointestinalen Resorption von Sparfloxacin. Antazida sollten nicht gleichzeitig mit Sparfloxacin eingenommen werden (wenn möglich in einem Abstand von mindestens 4 Stunden).
- Zinksalze (orale Einnahme), beschrieben für Zinksalze bei Dosierungen von > 30 mg/d : Verringerung der gastrointestinalen Resorption von Sparfloxacin. Zinksalze sollten nach Einnahme von Sparfloxacin (wenn möglich, mindestens 2 Stunden später) eingenommen werden.
- Hypokaliämie, verursacht durch Arzneimittel wie nicht-Kaliumsparende Diuretika, stimulierende Laxantien, Amphotericin B (i.v.), Kortikosteroide und Tetracosactid, kann für eine Torsades de pointes - Entwicklung prädisponierend sein. Der Kaliumspiegel sollte vor Beginn der Behandlung mit Sparfloxacin im normalen Bereich liegen. Die

Entwicklung einer Hypokaliämie unter der Behandlung mit Sparfloxacin muß vermieden werden

- Bradykardie, verursacht durch Arzneimittel wie Digoxin und Betablocker, kann für eine Torsades de pointes - Entwicklung prädisponierend sein. Falls eine gleichzeitige Behandlung mit Sparfloxacin und einer Bradykardie hervorrufenden Medikation als unumgänglich angesehen wird, sollte eine sorgfältige elektrokardiographische Überwachung durchgeführt werden.

Gleichzeitige Medikation, die in Betracht zu ziehen ist

Nicht steroidale Antiphlogistika und Theophyllin: Chinolonantibiotika können die Krampfschwelle reduzieren, insbesondere wenn sie gleichzeitig mit Arzneimitteln wie nicht steroidalen Antiphlogistika und Theophyllin eingenommen werden.

4.6. SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT

Es existieren keine Studien am Menschen zur Anwendung von Sparfloxacin während der Schwangerschaft und Stillzeit. Andererseits haben Reproduktionsstudien, die mit Ratten, Kaninchen und Affen bei oraler Verabreichung durchgeführt wurden, keinen Hinweis auf eine Schädigung der Fertilität und der peri-postnatalen Entwicklung ergeben. Bei Verabreichung an Ratten während der Organogenese zeigte Sparfloxacin eine dosisabhängige Erhöhung der Inzidenz von Ventrikelseptumdefekten (dieser Effekt wurde bei Studien mit Primaten nicht beobachtet). Wie von anderen Chinolonen bekannt, zeigte Sparfloxacin ein arthrotoxisches Potential bei Tieren in der ein Wachstumsphase. Frauen im gebärfähigem Alter sollte angeraten werden, während der Behandlung mit Sparfloxacin eine Schwangerschaft zu vermeiden und Sparfloxacin sollte schwangeren Frauen nicht verschrieben werden.

Sparfloxacin wird mit der Muttermilch ausgeschieden. Wegen der Möglichkeit schwerer unerwünschter Reaktionen bei Säuglingen wird empfohlen, Frauen anzuraten, während der Behandlung mit Sparfloxacin nicht zu stillen.

4.7. AUSWIRKUNGEN AUF DIE FAHRTÜCHTIGKEIT UND DAS BEDIENEN VON MASCHINEN

Patienten sollten vor möglichen Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem gewarnt werden. Es sollte Ihnen geraten werden, während der Dauer der Therapie mit Sparfloxacin vom Fahren oder Bedienen von Maschinen abzusehen.

4.8. NEBENWIRKUNGEN

- **Phototoxizität**, einschließlich Manifestationen von Sonnenbrand, Erythema und schweren bullösen Läsionen. Manchmal wurde das Wiederauftreten der Symptome nach erneuter Exposition gegenüber Sonnenlicht mehrere Wochen nach Beendigung der Behandlung beobachtet.

- **Hautreaktionen**: Ausschlag, Pruritus, Schwellungen, Bläschen.

- **Muskel- und Skelettsystem**: Muskel- oder Gelenkschmerzen, Sehnenentzündung, Sehnenriß (siehe „Gegenanzeigen“ und „Spezielle Warnhinweise“ und spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)

- **Kardiovaskuläres System**: Seltene Fälle von Herzrhythmusstörungen einschließlich Torsades de pointes, Arrhythmie, Bradykardie, Tachykardie und ventrikulärer Tachykardie (siehe „Gegenanzeigen“ und „Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und andere Arten von Wechselwirkungen“)

- **Magen-Darm-Trakt:** Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen, Gastralgie.
- **Zentrales Nervensystem:** Tremor, Trunkenheitsgefühl, Parästhesie, Sinnesstörungen, Kopfschmerz und Schwindel.
- **Psychiatrische Störungen:** Halluzinationen, Schlafstörungen bei Beginn der Behandlung.
- **Körper insgesamt:** seltene Fälle von Überempfindlichkeit, einschließlich Urtikaria, Angioödem, anaphylaktischer Schock und Quincke-Ödem.
- **Blut:** Isolierte Fälle von Thrombozytopenie und in seltenen Fällen Purpura thrombopenica
- **Störungen am Auge:** Konjunktivitis und Uveitis

4.9. ÜBERDOSIERUNG

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient in einer entsprechend eingerichteten Abteilung überwacht werden und darauf hingewiesen werden, daß er sich der Sonne für 5 Tage nicht aussetzen soll. Eine EKG-Überwachung wird aufgrund der möglichen Verlängerung des QT_c-Intervalls empfohlen. Es ist kein Antidot für eine Sparfloxacin Überdosierung bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

ANTIBIOTIKA AUS DER CHINOLON FAMILIE
(J: Antiinfektiös)

5.1. PHARMAKODYNAMISCHE EIGENSCHAFTEN

Sparfloxacin, ein Aminodifluorchinolon, ist ein synthetisches Antibiotikum aus der Familie der Chinolone. Sparfloxacin weist ein Aktivitätsspektrum auf, das sich auf die unter Abschnitt 4.1 genannten Anwendungsgebiete bezieht und auf *S. pneumoniae* gerichtet ist. Andererseits können andere Bakterienarten, die gewöhnlich empfindlich gegenüber Sparfloxacin sind, bei ambulant erworbenen Lungenentzündungen gleichzeitig vorhanden sein. In einer solchen Situation ist eine Kombinationstherapie aufgrund des Aktivitätsspektrums, das alle Erreger von Infektionen des Respirationstraktes einschließt, nicht nötig.

- Empfindliche Spezies (MHK \leq 1mg/l)

Streptococcus pneumoniae, einschließlich solcher Stämme, die gegenüber Betalactam-Antibiotika und Makrolid-Antibiotika resistent sind

Streptococcus der Gruppen A, C, G

Methicillin-empfindliche *Staphylococcus*

Haemophilus influenzae einschließlich Betalactamase-bildender Stämme

Moraxella catarrhalis

Mycoplasma pneumoniae; *Chlamydia psittaci* und *Chlamydia pneumoniae*

Legionella

- Resistente Spezies (MHK $>$ 2 mg/l)

Methicillin-resistente *Staphylococcus*

5.2. PHARMAKOKINETISCHE EIGENSCHAFTEN

Resorption:

Die Resorption von Sparfloxacin erfolgt schnell; die maximalen Serumspiegel werden 3 bis 5 Stunden nach der Ersteinnahme erreicht. Die orale Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Steady-State Plasmaspiegel werden aufgrund der Initialdosis, die das Doppelte der Tagesdosis beträgt, am ersten Tag erreicht.

Dosierungsschema	Tag 1		Steady State	
	C _{max} µg/ml	C _{max} µg/ml	C _{max} µg/ml	C _{max} µg/ml
400 mg*/200mg**	1,7	0,6	1,4	0,5

* Initialdosis

** Tagesdosis

Verteilung:

Nach einer Initialdosis von 400 mg sind die in der extravaskulären Flüssigkeit nachgewiesenen Spiegel den Plasmaspiegeln equivalent. Im bronchopulmonalen Gewebe sind die erreichten Konzentrationen höher als die MHK der für Sparfloxacin-empfindlichen Bakterienspezies: 10 µg/g im Lungenparenchym, 16,7 µg/ml in der Alveolarflüssigkeit (alveolar surfactant) und 2-5 µg/g in der Bronchialschleimhaut.

Sparfloxacin konzentriert sich bevorzugt in Makrophagen und erreicht dort Konzentrationen von 40-50 µg/g.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 45%.

Metabolismus:

Sparfloxacin wird in der Leber zum inaktiven Glucurokonjugat metabolisiert. Der Metabolismus ist nicht von der Cytochrom-vermittelten Oxydation abhängig, insbesondere nicht vom Cytochrom-P450-System.

Elimination:

Die terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt ungefähr 20 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt sowohl fäkal als auch im Urin. Zwei Drittel wird als unverändertes Sparfloxacin mit dem Feces ausgeschieden, ein Drittel im Urin entweder unverändert oder als Glucurokonjugat.

Die biliäre Elimination, hauptsächlich in Form des Glucurokonjugats, beträgt 10-20% der verabreichten Dosis.

Besondere Patientengruppen:

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance < 30 ml/Min) beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Sparfloxacin 35-40 Stunden; bedingt durch die partielle Hydrolyse des Glucurokonjugats. Bei diesen Patienten wird eine Kumulation des Glucurokonjugats beobachtet.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: die Eliminationshalbwertszeit ist unverändert bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ohne Cholestase.

Ältere Patienten: die pharmakokinetischen Eigenschaften von Sparfloxacin sind bei älteren Patienten unverändert.

5.3. PRÄKLINISCHE SICHERHEITSDATEN

Sparfloxacin weist folgendes Toxizitätsprofil auf:

- Lebertoxizität, basierend auf einem Anstieg von Leberenzymen (z. B. Aspartaminotransferase) und zytologischen Veränderungen der Leberzellen, insbesondere Vakuolisierung und multifokale Lebernekrose oder Nekrose einzelner Leberzellen;
- Nierentoxizität, insbesondere Glomerulonephritis und interstitielle Nephritis;
- Kardiotoxizität mit einer ausgeprägten Verlängerung des QT_c - Intervalls trat bereits bei Dosierungen auf, die nahe an der für Menschen empfehlenden Dosis liegen;
- Arthrotoxizität;
- Phototoxizität.

Bei gleichzeitiger Exposition gegenüber UV - Strahlung, kann Sparfloxacin mutagene Eigenschaften und karzinogene Wirkung aufweisen.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden Anomalien, wie Ventrikelseptum-Defekte bei jungen Ratten, beobachtet. Diese Effekte konnten bei jungen Affen nicht nachgewiesen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ASPEKTE

6.1. LISTE DER HILFSSTOFFE

Mikrokristalline Zellulose
Maisstärke
L-Hydroxypropylzellulose
Magnesiumstearat
Wasserfreies kolloidales Siliziumdioxid
Methylhydroxypropylzellulose
Polyethylenglykol 6000
Titandioxid

6.2. UNVERTRÄGLICHKEITEN

6.3. HALTBARKEIT

2 Jahre.

6.4. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN ZUR AUFBEWAHRUNG

6.5. ART UND INHALT DER VERPACKUNG

Hitzegeformte Blisterstreifen (PVC-PE-PVDC).

6.6. GEBRAUCHS- UND HANDHABUNGSANWEISUNGEN

6.7. PACKUNGSGRÖßEN

6 Tabletten in einem hitzegeformten Blisterstreifen (PVC-PE-PVDC)

6.8. ZULASSUNGSINHABER

RHÔNE D.P.C. EUROPE
20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
FRANCE

SPECIA
16 rue Clisson
75636 Paris Cedex
FRANCE

RHÔNE-POULENC RORER
boulevard Sylvain Dupuis 243
Boite 3
1070 Brussels
BELGIUM

7. ZULASSUNGSNUMMER

**8. DATUM DER GENEHMIGUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER
PRODUKTEIGENSCHAFTEN**

ANHANG II

SPEZIFISCHE PFLICHTEN DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

ANHANG II

SPEZIFISCHE PFLICHTEN DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Da zur Zeit keine Informationen zur Klärung des photomutagenen oder photokarzinogenen Potentials von Sparfloxacin vorliegen, kam der CPMP überein, daß die Erkenntnisse der Studien zur Untersuchung der Photomutagenität und der Photokarzinogenität dem CPMP spätestens bis Ende 1996 vorgelegt werden müssen.

In Anbetracht der mit Sparfloxacin verbundenen Risiken und der begrenzten vom CPMP anerkannten Indikationen wurde vereinbart, daß dem CPMP über mindestens zwei Jahre ab dem Datum des Gutachtens alle sechs Monate ein aktualisierter Bericht über Wirksamkeit und Sicherheit vorzulegen ist.