

Surlignées en gris : S'applique uniquement au flacon de 500 mg (100 ml)

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

50 ml de solution pour perfusion contiennent 250 mg de lévofloxaciné sous forme de lévofloxaciné hémihydraté.

100 ml de solution pour perfusion contiennent 500 mg de lévofloxaciné sous forme de lévofloxaciné hémihydraté.

Excipients à effet notoire :

50 ml de solution pour perfusion contiennent 7,9 mmol de sodium, soit 181 mg de sodium.

100 ml de solution pour perfusion contiennent 15,8 mmol de sodium, soit 363 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution limpide jaune-vert isotonique ayant un pH de 4,3 à 5,3 et une osmolarité de 282 - 322 mOsm/litre.

4 INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tavanic solution pour perfusion est indiqué chez les adultes pour le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Pyélonéphrite aiguë et infections compliquées des voies urinaires (voir rubrique 4.4).
- Prostatite chronique bactérienne.
- Maladie du charbon : prophylaxie post-exposition et traitement curatif (voir rubrique 4.4).

Pour les infections mentionnées ci-dessous, Tavanic doit être utilisé uniquement lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés.

- Pneumonie communautaire
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Tavanic solution pour perfusion est administré en perfusion intraveineuse lente, une ou deux fois par jour. La posologie dépend du type et de la gravité de l'infection, et de la sensibilité du pathogène présumé en cause. Le traitement par Tavanic après utilisation initiale de la préparation intraveineuse peut être effectué sous une présentation orale appropriée, conformément au RCP des comprimés pelliculés et si cela est considéré justifié pour le patient. Compte tenu de la bioéquivalence des formes parentérale et orale, une même posologie peut être utilisée.

Posologie

Les recommandations sur la posologie de Tavanic sont les suivantes :

Posologie chez les patients avec une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 50 ml/min)

Indication	Posologie quotidienne (selon la gravité)	Durée totale du traitement¹ (selon la gravité)
Pneumonie communautaire	500 mg une ou deux fois par jour	7 - 14 jours
Pyélonéphrite aiguë	500 mg une fois par jour	7 - 10 jours
Infections compliquées des voies urinaires	500 mg une fois par jour	7 - 14 jours
Prostatite chronique bactérienne.	500 mg une fois par jour	28 jours
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	500 mg une ou deux fois par jour	7 - 14 jours
Maladie du charbon	500 mg une fois par jour	8 semaines

¹ La durée du traitement inclut le traitement par voie intraveineuse suivi du traitement par voie orale. La durée du traitement par voie intraveineuse avant le relais par voie orale dépend du contexte clinique, mais est normalement de 2 à 4 jours.

Populations particulières

Insuffisance rénale (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min)

	Schéma posologique		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Clairance de la créatinine	<i>première dose : 250 mg</i>	<i>première dose : 500 mg</i>	<i>première dose : 500 mg</i>
50 - 20 ml/min	<i>puis : 125 mg/24 h</i>	<i>puis : 250 mg/24 h</i>	<i>puis : 250 mg/12 h</i>
19 - 10 ml/min	<i>puis : 125 mg/48 h</i>	<i>puis : 125 mg/24 h</i>	<i>puis : 125 mg/12 h</i>
< 10 ml/min (y compris hémodialyse et DPCA) ¹	<i>puis : 125 mg/48 h</i>	<i>puis : 125 mg/24 h</i>	<i>puis : 125 mg/24 h</i>

¹ Aucune dose supplémentaire n'est nécessaire après hémodialyse ou dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire étant donné que la lévofloxacin n'est pas métabolisée significativement par le foie et est principalement excrétée par les reins.

Population âgée

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez la personne âgée, autre que celle dépendant de la fonction rénale (voir rubrique 4.4 « Tendinites et ruptures de tendons » et « Allongement de l'intervalle QT »).

Population pédiatrique

Tavanic est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents en période de croissance (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Tavanic solution pour perfusion ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse lente ; il est administré une ou deux fois par jour. La durée de la perfusion doit être d'au moins 30 minutes pour le dosage 250 mg ou 60 minutes pour le dosage 500 mg de Tavanic solution pour perfusion (voir rubrique 4.4).

Pour les incompatibilités voir rubrique 6.2, et pour la compatibilité avec les autres solutions pour perfusion voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Lévofoxacine solution pour perfusion ne doit pas être utilisée :

- chez les patients hypersensibles à la lévofoxacine ou à toute autre quinolone, ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1,
- chez les patients épileptiques,
- chez les patients ayant des antécédents de tendinopathies liées à l'administration de fluoroquinolones,
- chez les enfants ou les adolescents en période de croissance,
- pendant la grossesse,
- chez les femmes qui allaitent.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de la lévofoxacine doit être évitée chez les patients ayant présenté des effets indésirables graves lors de l'utilisation antérieure de médicaments contenant une quinolone ou une fluoroquinolone (voir rubrique 4.8). Le traitement de ces patients par la lévofoxacine devra être instauré uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique et après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).

Risques de résistance

Les *S. aureus* résistants à la méticilline possèdent souvent une co-résistance aux fluoroquinolones, dont la lévofoxacine. En conséquence, la lévofoxacine est déconseillée dans le traitement des infections à SARM connues ou suspectées à moins que les résultats bactériologiques n'aient confirmé la sensibilité de la bactérie à la lévofoxacine (et que les antibiotiques habituellement recommandés dans le traitement des infections à SARM soient jugés inappropriés).

La résistance de *E. coli* - pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires - aux fluoroquinolones varie au sein de l'Union Européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance de *E. coli* aux fluoroquinolones.

Maladie du charbon

L'utilisation chez l'Homme se base sur les données de sensibilité *in vitro* de *Bacillus anthracis*, sur les données expérimentales animales ainsi que sur des données limitées chez l'Homme. Le médecin en charge du traitement doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.

Effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles

De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (musculo-squelettiques, nerveux, psychiatriques et sensoriels), ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones et des fluoroquinolones, indépendamment de leur âge et de facteurs de risque préexistants. Le traitement par la lévofoxacine doit être immédiatement interrompu dès les premiers signes ou symptômes d'un effet indésirable grave et les patients doivent être invités à contacter leur médecin pour un avis médical.

Durée de perfusion

La durée de perfusion recommandée d'au moins 30 minutes pour le dosage 250 mg ou 60 minutes pour le dosage 500 mg de Tavanic solution pour perfusion, doit être respectée. Avec l'ofloxacin, il est connu qu'une tachycardie et une baisse transitoire de la tension artérielle puissent survenir pendant la perfusion. Dans de rares cas, un collapsus circulatoire peut survenir à la suite d'une baisse importante de la tension artérielle. S'il semble survenir une baisse de la tension artérielle pendant la perfusion de lévofoxacine (isomère lévogyre de l'ofloxacin), la perfusion doit être immédiatement interrompue.

Tendinite et ruptures des tendons

Des tendinites et des ruptures de tendon (affectant particulièrement mais pas uniquement le tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures du traitement par les quinolones et fluoroquinolones, et leur survenue a été rapportée jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinite et de rupture de tendon est augmenté chez les patients âgés, les patients présentant une insuffisance rénale, les patients ayant reçu des greffes d'organes solides, les patients recevant des doses quotidiennes de 1 000 mg et ceux traités simultanément par des corticoïdes. Par conséquent, l'utilisation concomitante de corticoïdes doit être évitée. Dès les premiers signes de tendinite (par exemple gonflement douloureux, inflammation), le traitement par la lévofloxacin doit être interrompu, et le recours à un autre traitement doit être envisagé. Le ou les membres atteints doivent être traités de façon appropriée (par exemple une immobilisation). Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés si des signes de tendinopathie apparaissent.

*Diarrhée associée à *Clostridium difficile**

Une diarrhée, en particulier si elle est sévère, persistante et/ou sanglante, pendant ou après le traitement par lévofloxacin (même plusieurs semaines après le traitement), peut être le signe d'une diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD). La sévérité de la DACD peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital, la forme la plus sévère étant la colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée grave pendant ou après le traitement par lévofloxacin. Si une DACD est suspectée ou confirmée, la lévofloxacin doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré sans retard. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation clinique.

Patients prédisposés aux crises convulsives

Les quinolones peuvent abaisser le seuil épileptogène et peuvent déclencher des crises convulsives. La lévofloxacin est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie (voir rubrique 4.3) et, comme les autres quinolones, doit être utilisée avec la plus grande prudence chez les patients prédisposés aux crises convulsives ou sous traitement concomitant par des substances actives abaissant le seuil épileptogène, telles que la théophylline (voir rubrique 4.5). En cas de crises convulsives (voir rubrique 4.8), le traitement par lévofloxacin doit être interrompu.

Patients présentant un déficit en G-6-phosphate déshydrogénase

Les patients ayant un déficit latent ou avéré en glucose-6-phosphate déshydrogénase peuvent être sujets à des réactions hémolytiques lorsqu'ils sont traités par des quinolones. Par conséquent, si la lévofloxacin doit être utilisée chez ces patients, la survenue potentielle d'une hémolyse est à surveiller.

Insuffisants rénaux

Étant donné que la lévofloxacin est excrétée principalement par les reins, la dose de TAVANIC doit être adaptée chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

Réactions d'hypersensibilité

La lévofloxacin peut provoquer des réactions d'hypersensibilité graves, potentiellement fatales (allant par exemple de l'angioœdème jusqu'au choc anaphylactique), occasionnellement dès la première prise (voir rubrique 4.8). Les patients doivent arrêter immédiatement le traitement et contacter leur médecin ou un médecin urgentiste, qui prendra les mesures d'urgence appropriées.

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères, incluant la nécrolyse épidermique toxique (NET, également appelée syndrome de Lyell), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui pourraient mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner le décès, ont été rapportés avec la lévofloxacin (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères, puis être étroitement surveillés. En cas

d'apparition de signes et symptômes évocateurs de telles réactions, la lévofloxacine doit être interrompue immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction grave, telle qu'un SSJ, une NET ou un syndrome DRESS avec l'utilisation de la lévofloxacine, le traitement par lévofloxacine ne doit en aucun cas être réinstauré chez ce patient.

Troubles de la glycémie

Comme avec toutes les quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois hypoglycémie et hyperglycémie, ont été rapportés, survenant plus fréquemment chez les personnes âgées, généralement chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (par exemple glibenclamide) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée (voir rubrique 4.8).

Le traitement par Tavanic doit être interrompu immédiatement si un patient signale des troubles de la glycémie et un autre traitement antibactérien sans fluoroquinolone doit être envisagé.

Prévention de la photosensibilisation

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées avec la lévofloxacine (voir rubrique 4.8). Il est recommandé aux patients de ne pas s'exposer inutilement à une lumière solaire forte ou à des rayons UV artificiels (par exemple lampe à bronzer, solarium) pendant le traitement et dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement afin d'éviter une photosensibilisation.

Patients traités par antivitamines K

Du fait d'une possible augmentation des résultats des tests de coagulation (PT/INR) et/ou de saignements chez les patients traités par lévofloxacine en association avec un antivitamine K (par exemple, la warfarine), les tests de coagulation doivent être surveillés lorsque ces médicaments sont administrés en même temps (voir rubrique 4.5).

Réactions psychotiques

Des réactions psychotiques ont été rapportées chez des patients recevant des quinolones, dont la lévofloxacine. Dans de très rares cas, elles ont conduit à des pensées suicidaires et des actes d'auto-agression, parfois après seulement une prise de lévofloxacine (voir rubrique 4.8). Dans le cas où le patient développe ces réactions, la lévofloxacine doit être arrêtée immédiatement dès les premiers signes ou symptômes de ces réactions et il faut recommander aux patients de contacter leur médecin prescripteur pour avis. Un autre traitement antibactérien sans fluoroquinolone doit être envisagé et des mesures appropriées doivent être mises en place. La prudence est recommandée si la lévofloxacine doit être utilisée chez des patients psychotiques ou chez des patients ayant des antécédents psychiatriques.

Allongement de l'intervalle QT

La prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, chez des patients présentant des facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT tels que, par exemple :

- un syndrome du QT long congénital,
- un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques),
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie),
- des pathologies cardiaques (par exemple, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une bradycardie).

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QTc. Par conséquent, la prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, dans ces populations.

(Voir rubriques 4.2 *Personnes âgées*, 4.5, 4.8 et 4.9)

Neuropathie périphérique

Des cas de polyneuropathies sensorielles ou sensitivo-motrices, se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse musculaire, ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones et des fluoroquinolones. Afin de prévenir une évolution vers un état potentiellement irréversible, les patients traités par la lévofloxaciné doivent être invités à contacter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement ou une faiblesse musculaire apparaissent. (voir rubrique 4.8).

Affections hépatobiliaires

Des cas de nécrose hépatique pouvant conduire à une insuffisance hépatique mortelle ont été rapportés avec la lévofloxaciné, principalement chez des patients ayant des maladies sévères sous-jacentes, par exemple une septicémie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin si des signes et des symptômes d'atteintes hépatiques apparaissent tels qu'une anorexie, un ictère, des urines foncées, un prurit ou des douleurs abdominales.

Exacerbation d'une myasthénie

Les fluoroquinolones, dont la lévofloxaciné, ont une activité de blocage neuromusculaire et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les patients atteints de myasthénie. Des effets indésirables graves, notamment des décès et le recours à une assistance respiratoire, rapportés depuis la mise sur le marché des fluoroquinolones ont été associés à leur utilisation chez des patients atteints de myasthénie. La lévofloxaciné est déconseillée chez les patients ayant des antécédents connus de myasthénie.

Troubles de la vision

En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement (voir rubriques 4.7 et 4.8).

Infections secondaires

L'utilisation de la lévofloxaciné, en particulier si elle est prolongée, peut favoriser la croissance de souches non sensibles. Si une infection secondaire survient pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Interférences avec les analyses de laboratoire

Chez les patients traités par lévofloxaciné, la recherche d'opiacés dans les urines peut donner des résultats faussement positifs. Il peut être nécessaire de confirmer la présence d'opiacés par une méthode de détection plus spécifique.

La lévofloxaciné peut inhiber la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* et peut donc donner des résultats faussement négatifs dans le diagnostic bactériologique de la tuberculose.

Anévrisme aortique, dissection aortique, et régurgitation/insuffisance des valves cardiaques

Les études épidémiologiques font état d'une augmentation du risque d'anévrisme aortique et de dissection aortique en particulier chez les personnes âgées, ainsi que de régurgitation de la valve aortique et de la valve mitrale après la prise de fluoroquinolones. Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris des ruptures fatales), et de régurgitation/insuffisance de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie anévrismale ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou chez les patients ayant reçu un diagnostic d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique préexistant ou encore de valvulopathie cardiaque, ou présentant d'autres facteurs de risque ou affections prédisposant

- à la fois à l'anévrisme aortique, à la dissection aortique, et à la régurgitation/insuffisance des valves cardiaques (par exemple les troubles du tissu conjonctif tels que le syndrome de Marfan ou le syndrome d'Ehlers-Danlos, le syndrome de Turner, la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle, la polyarthrite rhumatoïde) ou encore
- à l'anévrisme et à la dissection aortiques (par exemple les troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu ou l'artérite à cellules géantes, l'athérosclérose connue, ou le syndrome de Sjögren) ou encore
- à la régurgitation/insuffisance des valves cardiaques (par exemple l'endocardite infectieuse).

Le risque d'anévrisme et de dissection aortiques, ainsi que de rupture des valves aortiques peut également être augmenté chez les patients traités simultanément par des corticoïdes systémiques.

En cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, il doit être recommandé aux patients de contacter immédiatement un service d'urgences médicales.

Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, d'apparition de palpitations cardiaques ou de développement d'un œdème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

Tavanic contient du sodium

Ce médicament contient jusqu'à 363 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 18 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet d'autres médicaments sur Tavanic

Théophylline, fenbufène ou médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens comparables

Aucune interaction pharmacocinétique de la lévofloxacine avec la théophylline n'a été trouvée dans une étude clinique. Cependant, un abaissement notable du seuil épileptogène peut survenir lorsque des quinolones sont administrées en même temps que la théophylline, des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène.

Les concentrations de lévofloxacine étaient d'environ 13 % supérieures en présence de fenbufène que lorsqu'elle était administrée seule.

Probénécide et cimétidine

Le probénécide et la cimétidine ont eu un effet statistiquement significatif sur l'élimination de la lévofloxacine. La clairance rénale de la lévofloxacine était diminuée en présence de cimétidine (24 %) ou de probénécide (34 %). Cela s'explique par le fait que ces deux médicaments sont capables de bloquer la sécrétion tubulaire rénale de la lévofloxacine. Toutefois, aux doses testées dans l'étude, les différences statistiquement significatives des paramètres cinétiques n'ont probablement pas de pertinence clinique. Il faut être prudent lorsque la lévofloxacine est co-administrée avec des médicaments qui affectent la sécrétion tubulaire rénale, tels que le probénécide et la cimétidine, en particulier chez les patients insuffisants rénaux.

Autres informations pertinentes

Les études de pharmacologie clinique ont montré que la pharmacocinétique de la lévofloxacine n'était pas significativement affectée d'un point de vue clinique lorsqu'elle était administrée en même temps que les médicaments suivants : carbonate de calcium, digoxine, glibenclamide, ranitidine.

Effet de Tavanic sur d'autres médicaments

Ciclosporine

La demi-vie de la ciclosporine était augmentée de 33 % lorsqu'elle était co-administrée avec la lévofloxacine.

Anti-vitamines K

Une augmentation des résultats des tests de coagulation (PT/INR) et/ou des saignements, qui peuvent être sévères, ont été rapportés chez les patients traités par lévofloxacine en association avec un antivitamine K (par exemple, la warfarine).

En conséquence, les tests de coagulation doivent être surveillés chez les patients traités par les antivitamines K (voir rubrique 4.4).

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

La lévofloxacine, comme d'autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) (voir rubrique 4.4 Allongement de l'intervalle QT).

Autres informations pertinentes

Dans une étude d'interactions pharmacocinétiques, la lévofloxacine n'affectait pas la pharmacocinétique de la théophylline (qui est un substrat test pour le CYP1A2), indiquant que la lévofloxacine n'est pas un inhibiteur du CYP1A2.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la lévofloxacine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Cependant, en l'absence de donnée chez l'Homme et en raison d'un risque de lésion du cartilage des articulations portantes de l'organisme en croissance par les fluoroquinolones suggéré par les données expérimentales, la lévofloxacine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Allaitement

Tavanic est contre-indiqué pendant l'allaitement. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de la lévofloxacine dans le lait maternel ; cependant d'autres fluoroquinolones sont excrétées dans le lait maternel. En l'absence de donnée chez l'Homme et en raison d'un risque de lésion du cartilage des articulations portantes de l'organisme en croissance par les fluoroquinolones suggéré par les données expérimentales, la lévofloxacine ne doit pas être utilisée chez les femmes qui allaitent (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Fertilité

La lévofloxacine n'a pas perturbé la fertilité ou les performances de reproduction chez les rats.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tavanic a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Certains effets indésirables (par exemple, les étourdissements/vertiges, la somnolence, les troubles visuels) peuvent altérer la capacité du patient à se concentrer et à réagir, et ainsi peuvent constituer un risque dans les situations où ces capacités sont d'une importance particulière (par exemple, la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

4.8 Effets indésirables

Les informations présentées ci-dessous sont basées sur les données d'études cliniques menées sur plus de 8 300 patients et sur une l'expérience étendue acquise depuis la mise sur le marché.

Les fréquences sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Infection fongique dont infection à Candida Résistance du pathogène		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie Éosinophilie	Thrombopénie Neutropénie	Pancytopénie Agranulocytose Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire			Angio-œdème Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)	Choc anaphylactique ₁ Choc anaphylactoïde ₁ (voir rubrique 4.4)
Affections endocriniennes			Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Hypoglycémie en particulier chez les patients diabétiques, Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4)	Hyperglycémie (voir rubrique 4.4)

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections psychiatriques*	Insomnie	Anxiété, État confusionnel, Nervosité	Réactions psychotiques (par exemple hallucinations, paranoïa), Dépression, Agitation, Rêves anormaux, Cauchemars, Délire	Troubles psychotiques avec comportements d'auto-agression, notamment idées suicidaires ou tentatives de suicide (voir rubrique 4.4)
Affections du système nerveux*	Maux de tête, Étourdissements	Somnolence, Tremblements, Dysgueusie	Convulsions (voir rubriques 4.3 et 4.4) Paresthésie Troubles de la mémoire	Neuropathie sensitive périphérique (voir rubrique 4.4), Neuropathie sensitivomotrice périphérique (voir rubrique 4.4), Parosmie dont anosmie, Dyskinésie, Trouble extrapyramidal Agueusie, Syncope Hypertension intracrânienne bénigne
Affections oculaires*			Troubles de la vision tels que vision floue (voir rubrique 4.4)	Perte de vision transitoire (voir rubrique 4.4), uvéite
Affections de l'oreille et du labyrinthe*		Vertiges	Acouphènes	Perte de l'audition, Altération de l'audition
Affections cardiaques**			Tachycardie, Palpitations	Tachycardie ventriculaire qui peut entraîner un arrêt cardiaque Arythmie ventriculaire et torsade de pointes (rapportées principalement chez les patients ayant des facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT), allongement de l'intervalle QT confirmé à l'électrocardiogramme (voir rubriques 4.4 et 4.9)

Affections vasculaires**	<u>S'applique à la forme iv uniquement :</u> Phlébite		Hypotension	
--------------------------	--	--	-------------	--

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée		Bronchospasme Pneumopathie allergique
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Vomissements Nausées	Douleurs abdominales Dyspepsie Flatulence Constipation		Diarrhée - hémorragique qui dans de très rares cas peut être évocatrice d'une entérocolite, notamment d'une colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4) Pancréatite
Affections hépatobiliaires	Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT, phosphatase alcaline, Gamma GT)	Augmentation de la bilirubine		Ictère et atteinte hépatique sévère, dont des cas fatals d'insuffisance hépatique aiguë, principalement chez les patients atteints de maladies sous-jacentes graves (voir rubrique 4.4) Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané ²		Éruption cutanée Prurit Urticaire Hyperhidrose	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4), Éruption fixe d'origine médicamenteuse	Nécrolyse épidermique toxique Syndrome de Stevens-Johnson Érythème polymorphe Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4) Vascularite leucocytoclasique Stomatite
Affections musculo-squelettiques et systémiques*		Arthralgie Myalgie	Affections des tendons (voir rubriques 4.3 et 4.4) notamment tendinites (par exemple du tendon d'Achille) Faiblesse musculaire pouvant être d'une importance particulière chez les patients	Rhabdomyolyse Rupture des tendons (par ex. Tendon d'Achille) (voir rubriques 4.3 et 4.4) Rupture ligamentaire Rupture musculaire Arthrite

			atteints de myasthénie (voir rubrique 4.4)	
--	--	--	--	--

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du rein et des voies urinaires		Hausse de la créatinine sanguine	Insuffisance rénale aiguë (par exemple, pour cause de néphrite interstitielle)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration*	<i>S'applique à la forme iv uniquement :</i> Réaction au site de perfusion (douleur, rougeur)	Asthénie	Fièvre	Douleurs (notamment douleurs dans le dos, la poitrine et les extrémités)

1 Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peuvent parfois survenir dès la première dose.

2 Les réactions cutané-muqueuses peuvent parfois survenir dès la première dose

Les autres effets indésirables qui ont été associés à l'administration de fluoroquinolones sont notamment :

- des crises de porphyrie chez les patients atteints de porphyrie.

* De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant des systèmes d'organes sensoriels divers, parfois multiples (notamment des effets de type tendinite, rupture de tendon, arthralgie, douleur des extrémités, troubles de la marche, neuropathies associées à des paresthésies, dépression, fatigue, troubles de la mémoire, troubles du sommeil et troubles de l'audition, de la vue, du goût et de l'odorat), ont été rapportés en association avec l'utilisation de quinolones et de fluoroquinolones, parfois indépendamment des facteurs de risque préexistants (voir rubrique 4.4).

**** Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris des ruptures fatales), et de régurgitation/insuffisance de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.4).**

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

D'après les études de toxicité chez les animaux ou les études de pharmacologie clinique réalisées à des doses supra-thérapeutiques, les signes les plus importants attendus à la suite d'un surdosage aigu de Tavanic solution pour perfusion sont des troubles du système nerveux central (SNC), tels qu'une confusion, des sensations vertigineuses, des troubles de la conscience, et des crises convulsives, un allongement de l'intervalle QT.

Des effets sur le SNC, dont un état confusionnel, des convulsions, des hallucinations et des tremblements ont été rapportés depuis la commercialisation du médicament.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en œuvre. Une surveillance de l'ECG doit être effectuée en raison d'un possible allongement de l'intervalle QT. L'hémodialyse, notamment la dialyse péritonéale et la DPCA, ne sont pas efficaces pour éliminer la lévofloxacin de l'organisme. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques de la famille des quinolones, fluoroquinolones, Code ATC : J01MA12 La lévofloxacin est un antibiotique de synthèse de la classe des fluoroquinolones. Elle est l'énantiomère S (-) de la substance active racémique ofloxacin.

Mécanisme d'action

En tant qu'agent antibactérien du groupe des fluoroquinolones, la lévofloxacin agit sur le complexe ADN-ADN-gyrase et sur la topoisomérase IV.

Relations PK/PD

L'activité bactéricide de la lévofloxacin dépend du rapport entre la concentration sérique maximale (C_{max}) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) ou du rapport entre l'aire sous la courbe (ASC), et la CMI.

Mécanisme de résistance

La résistance à la lévofloxacin s'acquiert par étapes successives par mutations des sites cibles des deux types de topoisomérases de type II, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. D'autres mécanismes de résistance tels que des mécanismes d'imperméabilité membranaire (fréquents chez *Pseudomonas aeruginosa*) et des mécanismes d'efflux peuvent également affecter la sensibilité à la lévofloxacin.

Une résistance croisée entre la lévofloxacin et d'autres fluoroquinolones est observée. Du fait du mécanisme d'action, il n'existe généralement pas de résistance croisée entre la lévofloxacin et les autres classes d'antibactériens.

Concentrations critiques Les concentrations critiques recommandées par l'EUCAST pour la lévofloxacin, séparant les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et les souches de sensibilité intermédiaire des souches résistantes sont présentées dans le tableau ci-dessous (mg/l).

Concentrations critiques de l'EUCAST pour la lévofloxacin (version 10.0, 01-01-2020) :

Agent pathogène	Sensible	Résistant
Entérobactéries	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	$\leq 0,001$ mg/l	> 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> Staphylocoques à coagulase négative	$\leq 0,001$ mg/l	> 1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,001$ mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus groupes A, B, C et G	$\leq 0,001$ mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,06$ mg/l	$> 0,06$ mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,125$ mg/l	$> 0,125$ mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> et <i>urinae</i> ²	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Aeromonas</i> spp.	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l
Concentrations critiques PK-PD (non liées à l'espèce)	$\leq 0,5$ mg/l	> 1 mg/l

1 : infections urinaires non compliquées uniquement

2 : La sensibilité peut être déduite de la sensibilité à la ciprofloxacine

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la zone géographique et au fil du temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'informations locales sur la résistance, en particulier pour le traitement des infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis de spécialiste lorsque l'intérêt de l'agent pour au moins certains types d'infections est discutable du fait de la prévalence de la résistance au niveau local.

Espèces couramment sensibles

Bactéries aérobies à Gram positif

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus sensible à la méticilline

Staphylococcus saprophyticus.

Les streptocoques, groupes C et G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Bactéries aérobies à Gram négatif

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Bactéries anaérobies

Peptostreptococcus

Autres

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Espèces pour lesquelles une résistance acquise pourrait constituer un problème

Bactéries aérobies à Gram positif

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline*

Staphylococcus spp à coagulase négative

Bactéries aérobies à Gram négatif

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Bactéries anaérobies

Bacteroides fragilis

Souches naturellement résistantes

Bactéries aérobies à Gram positif

Enterococcus faecium

*Les *S. aureus* résistants à la méticilline possèdent souvent une co-résistance aux fluoroquinolones, dont la lévofloxacine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La lévofloxacine administrée par voie orale est rapidement et presque entièrement absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales obtenues en 1 à 2 h. La biodisponibilité absolue est de 99 à 100 %.

L'alimentation a peu d'effets sur l'absorption de la lévofloxacine.

Les conditions de l'état d'équilibre sont atteintes en 48 heures après administration de 500 mg une ou deux fois par jour.

Distribution

Environ 30 à 40 % de la lévofloxacine sont liés aux protéines plasmatiques.

Le volume moyen de distribution de la lévofloxacine est d'environ 100 l après des doses uniques et répétées de 500 mg, indiquant une large distribution dans les tissus de l'organisme.

Pénétration dans les tissus et les liquides de l'organisme :

Il a été montré que la lévofloxacine pénètre dans la muqueuse bronchique, dans le liquide épithélial, les

macrophages alvéolaires, le tissu pulmonaire, la peau (liquide des vésicules), le tissu prostatique et les urines. En revanche, le passage de la lévofloxaciné dans le liquide céphalo-rachidien est faible.

Biotransformation

La lévofloxaciné est très peu métabolisée, ses métabolites étant la déméthyl-lévofloxaciné et la lévofloxaciné N-oxyde. Ces métabolites représentent moins de 5 % de la dose et sont excrétés dans les urines. La lévofloxaciné est stéréochimiquement stable et ne subit pas d'inversion chirale.

Élimination

Après administration orale ou intraveineuse, la lévofloxaciné est éliminée du plasma relativement lentement ($t_{1/2}$: 6 - 8 h). L'excrétion est essentiellement rénale (> 85 % de la dose administrée).

La clairance corporelle totale apparente moyenne de la lévofloxaciné après une prise unique de 500 mg était de 175 +/-29,2 ml/min

Il n'existe pas de différence majeure entre la pharmacocinétique de la lévofloxaciné après administration intraveineuse ou orale, suggérant que les voies orale et intraveineuse sont interchangeables.

Linéarité

La lévofloxaciné suit une pharmacocinétique linéaire pour les doses allant de 50 à 1 000 mg.

Populations particulières

Sujets insuffisants rénaux

La pharmacocinétique de la lévofloxaciné est affectée par l'insuffisance rénale. Lorsque la fonction rénale diminue, l'élimination et la clairance rénale sont réduites et les demi-vies d'élimination augmentent comme le montre le tableau ci-dessous :

Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal après une prise orale unique de 500 mg

Cl _{cr} [ml/min]	< 20	20 - 49	50 - 80
Cl _R [ml/min]	13	26	57
t _{1/2} [h]	35	27	9

Personnes âgées

Il n'existe pas de différences significatives entre la pharmacocinétique de la lévofloxaciné chez le sujet jeune et chez le sujet âgé, à l'exception des différences liées à la clairance de la créatinine.

Différences liées au sexe

Une analyse séparée pour des sujets masculins et féminins a montré des différences, petites à marginales, selon le sexe de la pharmacocinétique de la lévofloxaciné. Il n'y a aucune preuve que ces différences liées au sexe aient une signification clinique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en dose unique, en administrations répétées, de cancérogénèse et de toxicité des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

La lévofloxaciné n'a pas provoqué d'altération de la fécondité ou de la performance de reproduction chez les rats, et son seul effet sur les fœtus était un retard de maturation résultant de la toxicité pour la mère.

La lévofloxaciné n'a pas induit de mutations génétiques sur les cellules bactériennes ou de mammifère mais a induit des aberrations chromosomiques dans des cellules pulmonaires de hamster chinois *in vitro*. Ces effets

peuvent être imputés à l'inhibition de la topoisomérase II. Les essais *in vivo* (micronucleus, échange de chromatides sœurs, synthèse non programmée d'ADN, test du dominant létal) n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique.

Des études sur la souris ont montré une activité phototoxique de la lévofloxacine seulement avec des doses très élevées. La lévofloxacine n'a montré aucun potentiel génotoxique dans un essai de photomutagenicité, et elle réduisait le développement tumoral dans une étude de photocarcinogénèse.

Comme les autres fluoroquinolones, la lévofloxacine présentait des effets sur le cartilage (formation de vésicules et de cavités) chez les rats et les chiens. Ces résultats étaient plus marqués chez les jeunes animaux.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec l'héparine ou avec des solutions alcalines (par exemple bicarbonate de sodium).

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Durée de conservation après perforation du bouchon en caoutchouc : utilisation immédiate (voir rubrique 6.6).

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Inspecter visuellement avant utilisation. Seules les solutions limpides sans particules doivent être utilisées.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 50 ml en verre de type I muni d'un capuchon en aluminium, d'un bouchon en chlorobutyl et d'un couvercle détachable en polypropylène. Chaque flacon contient 50 ml de solution pour perfusion.

Présentations de 1 et 5 flacons.

Flacon de 100 ml en verre de type I muni d'un capuchon en aluminium, d'un bouchon en chlorobutyl et d'un couvercle détachable en polypropylène. Chaque flacon contient 100 ml de solution pour perfusion.

Présentations de 1, 5 et 20 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tavanic solution pour perfusion doit être utilisé immédiatement (dans les 3 heures) après la perforation du bouchon en caoutchouc afin d'éviter toute contamination bactérienne. Aucune protection contre la lumière n'est nécessaire pendant la perfusion.

Ce médicament est à usage unique exclusivement.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Elle ne doit être utilisée que si la solution est limpide, jaune-vert, sans particules.

Comme pour tous les médicaments, tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément aux réglementations environnementales en vigueur.

Mélange avec d'autres solutions pour perfusion :

Tavanic solution pour perfusion est compatible avec les solutions pour perfusion suivantes : solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

solution injectable de glucose à 5 %.

solution de glucose à 2,5 % dans du liquide de Ringer.

solutions combinées pour nutrition parentérale (acides aminés, glucose, électrolytes).

Voir rubrique 6.2 pour les incompatibilités.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : [À remplir pour chaque pays] Date du dernier renouvellement : [À compléter au niveau national]

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

[À compléter au niveau national]