

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

## 1.DENOMINATION DU MEDICAMENT

LOXFLO , Lévofloxacine 500 mg Comprimés Boîte de 10

## 2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

No. de série	Ingrédients	Spécification	Indication sur l'étiquette (mg)	Qté/comprimé (mg)	Excédents	Qté/lot (kg)	Raison de l'inclusion
<b>Mélange à sec</b>							
1.	Lévofloxacine Hemihydrate	USP	500.0	512.50*	--	51.250*	Active
2.	Cellulose microcristalline	USP	--	75.5	--	7.55	Diluant
3.	Amidon de maïs	USP	--	40.0	--	4.00	Diluant
<b>CLASSEUR</b>							
4.	Amidon de maïs	USP	--	20.0	--	2.00	Binder
5.	Eau purifiée	USP	--	q.s.	--	q.s	Véhicules
<b>LUBRIFICATION / FUSION</b>							
6.	Talc purifié	USP	--	10.0	--	1.00	Glissant
7.	Stéarate de magnésium	USP	--	10.0	--	1.00	Lubrifiant
8.	Glycolate d'amidon sodique	USP	--	12.0	--	1.20	Désintégrant
9.	Croscarmellose de sodium	USP	--	22.0	--	2.20	Désintégrant
10.	Dioxyde de silicium colloïdal	USP	--	7.0	--	0.70	Glissant
<b>Pelliculage</b>							
11.	matériau de revêtement de béton prêt	IHS	--	8.6	--	0.86	Agent revêtement
12.	Lac couleur: jaune orangé S	IHS	--	1.4	--	0.14	Coloration agent

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

## 4. DONNEES CLINIQUES :

### 4.1 Indications thérapeutiques :

LOXFLO 500 mg comprimés est indiqué chez l'adulte pour le traitement des infections suivantes :

- La sinusite bactérienne aiguë
- Les exacerbations aiguës de bronchite chronique
- Les pneumonies communautaires

- Les infections de la peau et des tissus mous

Pour les infections mentionnées ci-dessus LOXFLO 500 mg comprimés devrait être utilisé seulement quand il est jugé inapproprié d'utiliser des agents antibactériens qui sont généralement recommandés pour le traitement initial de ces infections.

- Les infections des voies urinaires Pyélonéphrite et ses complications
- La prostatite bactérienne chronique
- La cystite
- La maladie du charbon: prophylaxie après exposition et traitement curatif

LOXFLO 500 mg comprimés peut également être utilisé pour compléter un cours de thérapie chez les patients qui ont montré une amélioration au cours du traitement initial avec la lévofloxacine par voie intraveineuse.

On devrait tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration :

LOXFLO 500 mg comprimés sont administrés une fois ou deux fois par jour. Le dosage dépend du type et de la gravité de l'infection et la sensibilité de l'agent pathogène causal présumé.

Durée de traitement

La durée du traitement varie selon le cours de la maladie (voir tableau ci-dessous). Comme avec un traitement antibiotique en général, l'administration de comprimés de lévofloxacine doit être poursuivi pendant un minimum de 48 à 72 heures après que le patient est devenu fébrile ou de preuves d'éradication bactérienne a été obtenue.

Les recommandations posologiques suivantes peuvent être donnés pour LOXFLO 500 mg

Comprimés:

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

Indication	posologie quotidienne (selon la gravité)	Durée du traitement (selon la gravité)
Sinusite bactérienne aiguë de	500 mg une fois par jour	10 - 14 jours
Exacerbations bactériennes aiguës de bronchite chronique	500 mg une fois par jour	7 - 10 jours
Pneumonie communautaire	500 mg deux fois par jour	7 - 14 jours
pyélonéphrite	500 mg une fois par jour	7 - 10 jours
Infections urinaires compliquées	500 mg une fois par jour	7 - 14 jours
cystite	250 mg une fois par jour	3 jours
La prostatite bactérienne chronique	500 mg une fois par jour	28 jours
Complicées de la peau et les infections des tissus mous	500 mg deux fois par jour	7 - 14 jours
Inhalation Anthrax	500 mg une fois par jour	8 semaines

#### Populations particulières

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

Clairance de la créatinine	Posologie		
	250 mg / 24 heures	500 mg / 24 heures	250 mg / 12 heures
première dose 250 mg	première dose: 500 mg	première dose: 500 mg	

50 à 20 ml / min	Puis: 125 mg / 24 heures	Puis: 250 mg / 24 heures	Puis: 250 mg / 2 heures
19 à 10 ml / min	Puis: 125 mg / 48 heures	Puis: 125 mg / 24 heures	Puis: 125 mg / 12 heures
<10 ml / min (y compris hémodialyse et DPCA) <sup>1</sup>	Puis: 125 mg / 48 heures	Puis: 125 mg / 24 heures	Puis: 125 mg / 24 heures

<sup>1</sup> Pas de doses supplémentaires sont nécessaires après hémodialyse ou dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

### **Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement de dose est nécessaire, car LOXFLO 500 mg n'est pas métabolisé à un degré approprié par le foie et est principalement excrété par les reins.

### **Population âgée**

Aucun ajustement de la dose est nécessaire chez les personnes âgées, autre que celle imposée par l'examen de la fonction rénale.

### **Population pédiatrique**

LOXFLO 500 mg, lévofloxacine 500 mg est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents en pleine croissance.

### **Mode d'administration**

LOXFLO 500 mg doivent être avalés sans être écrasés et avec une quantité suffisante de liquide. Il peut être divisé sur la ligne de cassure inscrite sur le comprimé afin d'adapter la dose. Les comprimés peuvent être pris pendant les repas ou entre les repas. LOXFLO 500 mg comprimés doit être pris au moins deux heures avant ou après les sels de fer, des sels de zinc, des antiacides magnésium ou des produits contenant de l'aluminium, ou la didanosine, et l'administration de sucralfate puisque la réduction de l'absorption peut se produire.

## **4.3 Contre-indications**

Les comprimés de LOXFLO 500 mg ne doivent pas être utilisés :

- chez les patients hypersensibles à la lévofloxacine ou d'autres quinolones ou à l'un des excipients.
- Chez les patients souffrant d'épilepsie,
- Chez les patients ayant des antécédents de troubles tendineux liés à l'administration des fluoroquinolones,
- chez les enfants ou adolescents en pleine croissance
- Pendant la grossesse,
- Chez les femmes qui allaitent.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### **Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM)**

Les staphylocoques Résistant à la méthicilline S. aureus sont très susceptibles de posséder une co-résistance aux fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine. Par conséquent la lévofloxacine n'est pas recommandé pour le traitement des infections connues ou suspectées SARM à moins que les résultats de laboratoire ont confirmé la sensibilité de l'organisme à la lévofloxacine.

La lévofloxacine peut être utilisée dans le traitement de la sinusite bactérienne aiguë et exacerbation aiguë de bronchite chronique lorsque ces infections ont été diagnostiquées adéquatement.

Résistance aux fluoroquinolones de E.coli - le pathogène le plus commun impliqués dans les infections urinaires - varie à travers l'Union européenne.

Les prescripteurs sont invités à prendre en compte la prévalence de la résistance locale dans E.coli aux fluoroquinolones.

### **Tendinites et ruptures**

La tendinite peut se produire rarement. Elle implique le plus souvent le tendon d'Achille et peut conduire à une rupture du tendon. Les tendinites et ruptures, parfois bilatérales, peuvent survenir dans les 48 heures après avoir commencé le traitement avec la lévofloxacine et ils ont été rapportés jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinite et de la rupture du tendon est augmenté chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez les patients recevant des doses quotidiennes de 1000 mg et chez les patients utilisant des corticoïdes. La dose quotidienne doit être adaptée chez les patients âgés sur la base de la clairance de la créatinine. Une surveillance étroite de ces patients est donc nécessaire si la lévofloxacine leur a été prescrite. Tous les patients devraient consulter leur médecin si elles ressentent des symptômes de la tendinite. Si la tendinite est suspectée, le traitement par la lévofloxacine doit être arrêté immédiatement et un traitement approprié (par exemple d'immobilisation) doit être initié pour le tendon touché.

### **Maladie associée à Clostridium difficile**

La diarrhée, surtout si elle est grave, persistante et / ou sanglante, pendant ou après un traitement par la lévofloxacine (y compris plusieurs semaines après le traitement), peut être symptomatique de la maladie associée à Clostridium difficile (MACD). CDAD la sévérité peut varier de légère à la vie en danger, la forme la plus grave est la colite pseudomembraneuse. Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui développent une diarrhée grave pendant ou après un traitement par la lévofloxacine. Si CDAD est soupçonné ou confirmé, la lévofloxacine comprimés doit être arrêté immédiatement et un traitement approprié doit être initié sans délai (par exemple le métronidazole ou vancomycine par voie orale).

Médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation clinique.

### **Les patients prédisposés aux convulsions**

Les quinolones peuvent abaisser le seuil de saisie et peuvent déclencher des crises. La lévofloxacine est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie. Comme avec d'autres quinolones, la lévofloxacine doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients prédisposés aux convulsions, ou un traitement concomitant avec des substances actives qui abaissent le seuil épileptogène cérébrale, tels que la théophylline.

En cas de crises convulsives, le traitement par la lévofloxacine doit être interrompu.

### **Les patients atteints de G-6-phosphate déshydrogénase carence**

Les patients atteints de vices cachés ou réelles de l'activité de déshydrogénase glucose-6-phosphate peuvent être sujettes à des réactions hémolytiques lorsqu'ils sont traités avec des agents antibactériens quinolones. Par conséquent, si la lévofloxacine doit être utilisée chez ces patients, la survenue éventuelle d'une hémolyse doit être surveillé.

### **Les patients présentant une insuffisance rénale**

La lévofloxacine est principalement excrété par les reins, la dose de la lévofloxacine doit être ajusté chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

### **Des réactions d'hypersensibilité**

La lévofloxacine peut causer des réactions graves, potentiellement mortelles d'hypersensibilité (par ex angioedème choc anaphylactique), et parfois après la dose initiale. Les patients doivent arrêter le traitement immédiatement et de contacter leur médecin ou un médecin d'urgence, qui va prendre des mesures d'urgence appropriées.

### **Réactions bulleuses sévères**

Des cas de réactions cutanées bulleuses graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés avec la lévofloxacine. Les patients doivent être

informés de consulter immédiatement leur médecin avant de poursuivre le traitement si la peau et / ou des réactions muqueuses se produisent.

### **Dysglycaemia**

Comme avec tous les quinolones, les troubles de la glycémie, comprenant à la fois l'hypoglycémie et l'hyperglycémie ont été rapportés, habituellement chez les patients diabétiques recevant un traitement concomitant avec un agent hypoglycémiant par voie orale (par exemple, le glibenclamide) ou avec de l'insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés.

Chez les patients diabétiques, un suivi attentif de la glycémie est recommandé.

### **Prévention de la photosensibilisation**

Des réactions de photosensibilisation ont été rapportés avec la lévofloxacine. Il est recommandé que les patients ne devraient pas s'exposer inutilement aux rayons solaires ou aux rayons UV artificiels (par exemple des lampes de rayon de soleil, solarium), pendant le traitement et pendant les 48 heures suivant l'arrêt du traitement afin d'éviter une photosensibilisation.

### **Les patients traités avec des antagonistes de la vitamine K**

En raison de l'augmentation possible des tests de coagulation (PT / INR) et / ou des saignements chez les patients traités par la lévofloxacine en combinaison avec un antagoniste de la vitamine K (warfarine), les tests de coagulation doivent être surveillés lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance.

### **Réactions psychotiques**

Des réactions psychotiques ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones, y compris la lévofloxacine. Dans de très rares cas, ceux-ci ont progressé de vers pensées suicidaires et s'auto-mis en danger parfois après une seule dose de la lévofloxacine. Dans le cas où le patient développe ces réactions, la lévofloxacine doit être interrompu et les mesures appropriées doivent être instituées.

La prudence est recommandée si la lévofloxacine doit être utilisée chez les patients psychotiques ou chez les patients ayant des antécédents de maladie psychiatrique.

### **Allongement de l'intervalle QT**

Il faut être prudent lors de l'utilisation des fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, chez les patients présentant des facteurs de risque connus pour la prolongation de l'intervalle QT tels que, par exemple:

- Le Syndrome du QT long congénital
- L'utilisation concomitant des médicaments qui sont connus pour prolonger l'intervalle QT (par exemple les médicaments de la classe IA et III antiarythmiques, les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, les macrolides).

- Les électrolytes non corrigées déséquilibrées (par exemple, une hypokaliémie, hypomagnésémie)

- Les maladies cardiaque (par exemple insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, bradycardie)

Les patients et les femmes âgées peuvent être plus sensibles aux médicaments prolongeant l'intervalle QTc

- Par conséquent, la prudence devrait être de mise lors de l'utilisation des fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, dans ces populations.

### **Neuropathie périphérique**

La neuropathie périphérique sensorielle ou sensori-moteur ont été rapportés chez des patients recevant des fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, qui peut être rapide dans son apparition. La lévofloxacine doit être interrompu si le patient éprouve des symptômes de neuropathie, afin d'éviter le développement d'une maladie irréversible.

### **Affections hépatobiliaires**

Des cas de nécrose hépatique jusqu'à une insuffisance hépatique fatale ont été rapportés avec la lévofloxacine, principalement chez des patients atteints de maladies sous-jacentes graves, par

exemple, les patients sepsis devraient être encouragés à arrêter le traitement et à contacter leur médecin si les signes et symptômes de la maladie hépatique tels que l'anorexie, l'ictère, les urines foncées, le prurit ou l'abdomen sensible sont présents.

### **L'exacerbation de la myasthénie**

Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, ont une activité de blocage neuromusculaire et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les patients atteints de myasthénie grave. Le post-marketing des réactions indésirables graves, y compris les décès et l'exigence d'une assistance respiratoire, ont été associés à l'usage des fluoroquinolones chez les patients atteints de myasthénie grave. La lévofloxacine est déconseillée chez les patients ayant des antécédents connus de la myasthénie grave.

### **Troubles de la vue**

Si la vision devient douteuse ou il n'y a pas d'effets expérimentés sur les yeux, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement.

### **Surinfection**

L'utilisation de la lévofloxacine, surtout si elle se prolonge, peut entraîner la prolifération de micro-organismes résistants. En cas de surinfection au cours du traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

### **Interférence avec les tests de laboratoire**

Chez les patients traités par la lévofloxacine, la détermination des opiacés dans les urines peut donner des résultats faussement positifs. Il peut être nécessaire pour confirmer les écrans opiacés positives par la méthode la plus précise.

La lévofloxacine peut inhiber la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* et, par conséquent, peut donner des résultats faussement négatifs dans le diagnostic bactériologique de la tuberculose.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :**

### **Effets d'autres médicaments sur la lévofloxacine**

#### **Les sels de fer, les sels de zinc, du magnésium ou des antiacides contenant de l'aluminium, la didanosine**

L'absorption de la lévofloxacine est considérablement réduite par des sels de fer, ou des antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium ou de la didanosine (seules les formulations de didanosine avec de l'aluminium ou de magnésium contenant des agents tampons) sont administrés de façon concomitante à la lévofloxacine comprimés. L'administration simultanée de fluoroquinolones avec des multi-vitamines contenant du zinc semble réduire leur absorption orale. Il est recommandé que les préparations contenant des cations divalents ou trivalents comme les sels de fer, les sels de zinc ou les antiacides magnésium ou contenant de l'aluminium, ou didanosine (uniquement les formulations de la didanosine avec de l'aluminium ou de magnésium contenant des agents tampons) ne doivent pas être pris 2 heures avant ou après l'administration de la lévofloxacine comprimés. Les sels de calcium ont un effet minimal sur l'absorption orale de la lévofloxacine.

#### **Sucralfate**

La biodisponibilité de la lévofloxacine est considérablement réduite lorsqu'il est administré avec le sucralfate. Si le patient doit recevoir à la fois le sucralfate et la lévofloxacine, il est préférable d'administrer le sucralfate 2 heures après l'administration de la lévofloxacine.

#### **Théophylline, fenbufène ou non-stéroïdiens anti-inflammatoires similaires**

Aucune interaction pharmacocinétique de la lévofloxacine n'a été trouvée avec la théophylline dans une étude clinique. Toutefois, un prononcé abaissement du seuil épiléptogène cérébrale peut se produire

lorsque les quinolones sont administrés simultanément avec la théophylline, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou d'autres agents qui abaissent le seuil épiléptogène. Les concentrations de lévofloxacine étaient d'environ 13% plus élevées en présence de fenbufène que lorsqu'il est administré seul.

#### Le probénécide et la cimétidine

Le probénécide et la cimétidine ont eu un effet statistiquement significatif sur l'élimination de la lévofloxacine. La clairance rénale de la lévofloxacine a été réduite par la cimétidine (24%) et le probénécide (34%). En effet, les deux médicaments sont capables de bloquer la sécrétion tubulaire rénale de la lévofloxacine. Cependant, aux doses testées dans l'étude, les différences cinétiques statistiquement significatives sont peu susceptibles d'avoir une pertinence clinique. La prudence devrait être exercée quand la lévofloxacine est co-administrée avec des médicaments qui ont un effet sur la sécrétion tubulaire rénale comme le probénécide et la cimétidine, en particulier chez les patients insuffisants rénaux.

#### **Autres informations pertinentes**

Les études de la pharmacologie clinique ont montré que la pharmacocinétique de la lévofloxacine ne sont pas affectées à un degré cliniquement pertinent lorsque la lévofloxacine a été administrée avec les médicaments suivants :

- carbonate de calcium
- Digoxine
- Glibenclamide
- Ranitidine.

#### **Effet de la lévofloxacine sur d'autres médicaments**

##### Ciclosporine

La demi-vie de la ciclosporine a augmenté de 33% quand c'est co-administré avec la lévofloxacine.

##### Antivitamines K

Les tests de coagulation accrues (PT / INR) et / ou des saignements, qui peuvent être graves, ont été rapportés chez des patients traités par la lévofloxacine en combinaison avec un antagoniste de la vitamine K (warfarine). Les tests de coagulation, par conséquent, doivent être surveillés chez les patients traités par AVK.

##### Médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT

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

##### Autres informations pertinentes

Dans une étude d'interaction pharmacocinétique, la lévofloxacine ne modifie pas la pharmacocinétique de la théophylline (qui est un substrat de sonde pour CYP1A2), indiquant que la lévofloxacine n'est pas un inhibiteur du CYP1A2.

##### Autres formes d'interactions

##### Repas

Il n'y a aucune interaction cliniquement pertinente avec de la nourriture. La lévofloxacine peut donc être administrée indépendamment de la prise alimentaire.

#### **4.6 Grossesse et allaitement :**

### Grossesse

Il existe peu de données en ce qui concerne l'utilisation de la lévofloxacine chez les femmes enceintes. Les études animales ne montrent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la toxicité pour la reproduction.

Cependant en l'absence de données chez l'homme et en raison de ce que les données expérimentales suggèrent un risque de dommages causés par les fluoroquinolones au cartilage de poids-roulement de l'organisme en pleine croissance, la lévofloxacine ne doit pas être utilisée chez les femmes enceintes.

### Allaitement maternel

La lévofloxacine est contre indiquée chez les femmes qui allaitent. Il n'y a pas des informations suffisantes sur l'excrétion de la lévofloxacine dans le lait maternel ; cependant, d'autres fluoroquinolones sont excrétés dans le lait maternel.

En l'absence de données chez l'homme et en raison de ce que les données expérimentales suggèrent un risque de dommages causés par les fluoroquinolones au cartilage de poids-roulement de l'organisme en pleine croissance, la lévofloxacine ne doit pas être utilisée chez les femmes qui allaitent.

### Fertilité

La lévofloxacine n'a causé aucune altération de la fertilité ou la performance de reproduction chez le rat.

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

Certains effets indésirables (par exemple, étourdissements / vertiges, somnolence, troubles visuels) peuvent nuire à la capacité du patient à se concentrer et à réagir, et peuvent donc constituer un risque dans les situations où ces facultés sont de première importance (par exemple la conduite automobile ou l'utilisation de machines).

## 4.8 Effets indésirables

L'information donnée ci-dessous est basée sur des données provenant d'études cliniques dans plus de 8300 patients et sur la vaste expérience post-commercialisation. Les fréquences sont définies selon 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 à partir des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Commun ( $\geq 1 / 100$ à $<1/10$ )	Peu commun ( $\geq 1 / 1000$ à $<1/100$ )	Rare ( $\geq 1 / 10.000$ à $<1 / 1.000$ )	Non connue (ne peut être estimée à partir des données disponibles)
Infektions et infestations		L'infection fongique y compris l'infection à <b>Candida</b> Résistance aux pathogènes		
Affections hématologiques et du système lymphatique		leucopénie éosinophilie	thrombocytopénie neutropénie	Pankitopenia Agranulokitosis Hamolytik Anmia
Affections du système immunitaire			Œdème de Quincke hypersensibilité	Sthocka de anaphylactiques Anaphylactoïde un choc

<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		<b>anorexie</b>	<b>Hypoglycémie en particulier chez les patients diabétiques</b>	<b>hyperglycémie Le coma hypoglycémique</b>
<b>Affections psychiatriques</b>	<b>insomnie</b>	<b>angoisse état confusionnel nervosité</b>	<b>Réactions psychotiques (avec par exemple l'hallucination, la paranoïa) Dépression agitation rêves anormaux Cauchemars</b>	<b>Les troubles psychotiques avec un comportement auto-mise en danger, y compris des idées suicidaires ou de tentative de suicide</b>
<b>affections Psychiatriques Affections du système nerveux</b>	<b>Mal de tête Le vertige</b>	<b>somnolence tremblement dysgueusie</b>	<b>convulsion paresthésie</b>	<b>Neuropathie sensitive périphérique Sensitive périphérique neuropathie motrice parosmie y compris anosmie dyskinésie troubles extrapyramidaux agueusie syncope Hypertension intracrânienne bénigne</b>
<b>Affections oculaires</b>			<b>convulsion paresthésie Les troubles visuels comme une vision floue</b>	<b>Transient perte de vision</b>
<b>Oreille et du labyrinthe</b>		<b>Vertige</b>	<b>acouphènes</b>	<b>Perte auditive Malentendants</b>
<b>Affections cardiaques</b>			<b>Tachycardie, palpitations</b>	<b>Tachycardie ventriculaire, ce qui peut entraîner un arrêt cardiaque Arythmie ventriculaire et torsades de pointes (rapportés principalement chez les patients ayant des facteurs de risque de l'allongement du QT), électrocardiogramme QT prolongé</b>
<b>Affections vasculaires</b>			<b>hypotension</b>	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		<b>dyspnée</b>		<b>bronchospasme pneumopathie allergique</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>La diarrhée vomissements nausées</b>	<b>Douleur abdominale dyspepsie flatulence Constipation</b>		<b>Diarrhée - hémorragique qui, dans de très rares cas peut être le signe d'entérocolite, y</b>

				compris colite pseudomembraneuse Pancréatite
<b>Affections hépatobiliaires</b>	<b>Élévation des enzymes hépatiques (ASAT / ALAT, phosphatase alcaline, GGT)</b>	<b>Augmentation de la bilirubine</b>		<b>Ictère et des lésions hépatiques graves, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale, surtout chez les patients atteints de maladies sous-jacentes graves hépatite</b>
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>		<b>éruption prurit urticaire Hyperhidrose</b>		<b>Nécrolyse épidermique toxique Syndrome de Stevens-Johnson érythème polymorphe Réaction de photosensibilité de vascularite leucocytoclasique stomatite</b>
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		<b>arthralgie myalgie</b>	<b>Tendinopathies, y compris tendinite (par ex tendon d'Achille) Une faiblesse musculaire qui peut revêtir une importance particulière chez les patients atteints de myasthénie grave</b>	<b>rhabdomyolyse La rupture de tendon (par exemple du tendon d'Achille) rupture du ligament muscle rupture</b>
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		<b>Augmentation de la créatininémie</b>	<b>Aiguë de l'insuffisance rénale (par exemple en raison de néphrite interstitielle)</b>	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		<b>asthénie</b>	<b>pyrexie</b>	<b>Douleur (y compris dans le dos, la poitrine et les extrémités)</b>

Troubles généraux et anomalies au site d'administration Asthénie Fièvre douleur (y compris dans le dos, la poitrine et des extrémités)

Des Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peuvent parfois se produire même après la première dose

b réactions cutané-muqueuses peuvent parfois se produire même après la première dose D'autres effets indésirables qui ont été associés à l'administration fluoroquinolone comprennent:

- attaques de porphyrie chez les patients atteints de porphyrie.

## 4.9 Surdosage

Selon les études de toxicité sur des animaux ou des études de pharmacologie clinique effectuées avec des doses supra-thérapeutiques, des signes les plus importants à être attendus suite à un surdosage aigu de la lévofloxacine sont des symptômes du système nerveux central comme la confusion, étourdissements, troubles de la conscience, et des crises convulsives, des augmentations de l'intervalle QT ainsi que des réactions gastro-intestinales tels que la nausée et les érosions des muqueuses. Effets sur le SNC, y compris état confusionnel, convulsions, hallucinations, et des tremblements ont été observées dans l'expérience de post-commercialisation. En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en œuvre. La surveillance ECG devrait être entreprise, en raison de la possibilité de prolongation de l'intervalle QT. Les antiacides peuvent être utilisés pour la protection de la muqueuse gastrique. L'hémodialyse, la dialyse péritonéale et y compris la CAPD, ne sont pas efficaces pour éliminer la lévofloxacine du corps. Aucun antidote spécifique n'existe.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmaco thérapeutique : Anti inifectives à usage systémique - Antibactériens à usage systémique - antibacterials quinolones – fluoroquinolones**  
**Code ATC: J01MA12**

La lévofloxacine est un agent antibactérien synthétique de la classe des fluoroquinolones et S est l'énantiomère (-) de la substance médicamenteuse racémique ofloxacine.

#### Mécanisme d'action

Comme un agent antibactérien des fluoroquinolones, la lévofloxacine agit sur l'ADN-ADN-gyrase et de la topoisomérase IV complexe.

#### PK relation PC / PD

Le degré de l'activité bactéricide de la lévofloxacine dépend du rapport de la concentration maximale dans le sérum (C<sub>max</sub>) ou l'aire sous la courbe (AUC) et la concentration minimale inhibitrice (CMI).

#### Mécanisme (s) de résistance

La résistance à la lévofloxacine est acquise grâce à un processus par étapes par des mutations du site cible à la fois de type II topoisomérase, ADN gyrase et de la topoisomérase IV. Autres mécanismes de résistance tels que les barrières de perméabilité membranaire (fréquents dans *Pseudomonas aeruginosa*) et les mécanismes d'efflux, peuvent également influencer sur la sensibilité à la lévofloxacine.

Une résistance croisée entre la lévofloxacine et les autres fluoroquinolones est observée. En raison du mécanisme d'action, il n'y a généralement pas de résistance croisée entre la lévofloxacine et d'autres classes d'agents antibactériens.

#### Les points d'arrêt

Le EUCAST recommandé points d'arrêt CMI pour la lévofloxacine, la séparation susceptibles d'organismes modérément sensible à partir de micro-organismes résistants sont présentés dans le tableau ci-dessous pour les tests CMI (mg / L).

EUCAST points d'arrêt cliniques de CMI pour la lévofloxacine (version 2.0, 2012-01-01):

pathogène	Sensible	résistant
entérobactéries	≤1 mg/L	>2 mg/L
Spp <i>Pseudomonas</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>S.pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Streptococcus</i> A,B,C,G	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>H.influenzae</i> <sup>2, 3</sup> <i>M.catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤1 mg/L	>1 mg/L

Non liées aux espèces de points d'arrêt <sup>4</sup>	≤1 mg/L	>2 mg/L
--	---------	---------

1. Les points d'arrêt pour la lévofloxacine se rapportent à la thérapie à haute dose.
2. Les bas niveau de résistance aux fluoroquinolones (CMIS de ciprofloxacine de 0,12 à 0,5 mg / l) peut se produire, mais il n'y a aucune preuve que cette résistance est d'une importance clinique dans les infections des voies respiratoires avec H. influenzae.
3. Les souches avec des CMI au-dessus du point d'arrêt sensibles sont très rares ou non encore déclarés. Les tests d'identification et de sensibilité aux antimicrobiens sur ces isolats doivent être répétés et si le résultat est confirmé l'isolat doit être envoyé à un laboratoire de référence. Jusqu'à avoir la preuve en ce qui concerne la réponse clinique pour les isolats confirmés avec des CMI au-dessus du point d'arrêt résistant actuelle, ils doivent être déclarés résistants.
4. Les points d'arrêt sont applicables à une dose orale de 500 mg x 1 à 500 mg x 2 et une dose intraveineuse de 500 mg à 1 x 500 mg x 2.

La prévalence de la résistance peut varier géographiquement et avec le temps pour certaines espèces et l'information locale sur la résistance est souhaitable, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, des conseils d'expert doit être demandé quand la prévalence de la résistance locale est telle que l'utilité de l'agent dans au moins certains types d'infections est discutable.

#### **Espèces habituellement sensibles**

##### **Bactéries aérobies à Gram positif**

Bacillus anthracis  
 Staphylococcus aureus sensible à la méthicilline  
 Staphylococcus saprophyticus  
 Streptocoques, groupe C et G  
 Streptococcus agalactiae  
 Streptococcus pneumoniae  
 Streptococcus pyogenes

##### **Aérobies bactéries Gram négatives**

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

##### **Les bactéries anaérobies**

Peptostreptococcus

##### **Autre**

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

#### **Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut être un problème**

##### **Bactéries aérobies à Gram positif**

Enterococcus faecalis  
 Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline #  
 Staphylocoque à coagulase négative spp

##### **Aérobies bactéries Gram négatives**

Acinetobacter baumannii  
 Citrobacter freundii  
 Enterobacter aerogenes  
 Enterobacter cloacae

Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Morganella morganii Proteus mirabilis Providencia stuartii Pseudomonas aeruginosa Serratia marcescens
<b><u>Les bactéries anaérobies</u></b>
Bacteroides fragilis
<b><u>Les souches naturellement résistantes</u></b>
<b><u>Bactéries aérobies à Gram positif</u></b>
Enterococcus faecium

# Résistant à la méthicilline S. aureus sont très susceptibles de posséder une co-résistance aux fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La lévofloxacine administrée par voie orale est rapidement et presque complètement absorbée et les concentrations plasmatiques maximales dans les 1- 2 h. La biodisponibilité absolue est 99- 100%. La nourriture a peu d'effet sur l'absorption de la lévofloxacine.

L'état d'équilibre est atteint en 48 heures suivant une dose de 500 mg deux fois par jour, voir le schéma posologique.

### Distribution

Environ 30 - 40% de la lévofloxacine est liée aux protéines de sérum. Le volume de distribution moyen de la lévofloxacine est d'environ 100 l après une dose unique et des doses répétées de 500 mg, indiquant une large diffusion dans les tissus du corps.

### Pénétration dans les tissus et les fluides corporels:

La lévofloxacine a été identifiée pour sa capacité de pénétrer dans la muqueuse bronchique, le liquide de revêtement épithélial, les macrophages alvéolaires, les tissus de poumon, de la peau (de type blister fluide), le tissu prostatique et l'urine. Cependant, la lévofloxacine a une mauvaise pénétration à l'introduction du fluide cérébro-spinal.

### Biotransformation

La lévofloxacine est métabolisée en une très faible mesure, les métabolites étant des méthyl-lévofloxacine et la lévofloxacine N-oxyde. Ces métabolites représentent moins de 5% de la dose excrétée dans l'urine. La lévofloxacine est stéréochimiquement stable et ne subit pas d'inversion chirale.

### Élimination

Après administration orale ou intraveineuse de lévofloxacine, elle est éliminée relativement et lentement à partir du plasma ( $t_{1/2}$ : 6 - 8 h). L'excrétion se fait principalement par voie rénale, à plus 85% de la dose administrée.

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

Il n'y a pas de grandes différences dans la pharmacocinétique de la lévofloxacine après administration intraveineuse et orale, suggérant que les voies orale et intraveineuse sont interchangeables.

### Linéarité

La lévofloxacine obéit à une pharmacocinétique linéaire sur une plage de 50 à 1000 mg.

## Populations particulières

Les sujets présentant une insuffisance rénale

La pharmacocinétique de la lévofloxacine sont touchés par l'insuffisance rénale. Avec la diminution de la fonction rénale élimination rénale et la clairance sont réduits, et les demi-vies d'élimination ont augmenté comme indiqué dans le tableau ci-dessous:

Pharmacokinetics dans l'insuffisance rénale suivantes dose unique de 500 mg par voie orale

Cl <sub>cr</sub> [ml/min]	< 20	20 - 49	50 - 80
Cl <sub>R</sub> [ml/min]	13	26	57
t <sub>1/2</sub> [h]	35	27	9

Les sujets âgés Il n'y a pas de différences significatives dans la cinétique de la lévofloxacine entre les sujets jeunes et les personnes âgées, à l'exception de ceux qui sont associés à des différences de clairance de la créatinine. Les différences de genre L'analyse séparée pour les sujets masculins et féminins a montré petites différences entre les sexes marginaux de la pharmacocinétique de la lévofloxacine. Il n'y a aucune preuve que ces différences entre les sexes sont de pertinence clinique.

### **5.3 sécurité pré-clinique**

Il est un médicament bien établi pour lesquels il existe des données publiées adéquates.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des Excipients**

Cellulose microcristalline USP  
Amidon de maïs USP  
Purifiée USP Eau  
Purifiée USP Talc  
Stéarate de magnésium USP  
Glycolate d'amidon sodique USP  
USP de sodium de croscarmellose  
Dioxyde de silicium colloïdal USP  
Prêt matériau de couche de mélange IHS  
Lac Couleur : jaune orangé S IHS

### **6.2 Incompatibilités**

Aucun n'est connu.

### **6.3 Durée de conservation**

36 mois.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver au-dessous de 30 ° C dans un endroit sec. Protéger de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage**

Alu- Alu de 10 comprimés, emballé dans un carton primaire avec une notice.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation :**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### **Exploitant**

#### **MEGHA HEALTHCARE PVT. LTD.**

Maharashtra 9, Luthra primises, Safed pool,  
Andheri Kurla Road,  
Sakinaka, Andheri (E),  
Mumbai – 400072, Maharashtra,  
INDE.

### **Fabricant**

#### **INNOVA CAPTAB**

81-B, EPIP, Phase I, Jharmajri,  
Baddi, Solan, (HP)  
INDE.

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Juillet 2024.

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.