

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levofloxacin Fresenius Kabi 5mg/ml solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

50 ml conditionnés dans un flacon/une poche de 100 ml :

Chaque ml de solution pour perfusion contient 5 mg de lévofloxacin (sous forme d'hémihydrate de lévofloxacin).

50 ml de solution pour perfusion contient 250 mg de lévofloxacin en tant que substance active.

100 ml conditionnés dans un flacon/une poche de 100 ml :

Chaque ml de solution pour perfusion contient 5 mg de lévofloxacin (sous forme d'hémihydrate de lévofloxacin).

100 ml de solution pour perfusion contient 500 mg de lévofloxacin en tant que substance active.

Excipient(s) aux effets connus : Ce médicament contient 3,5 mg de sodium par ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution de couleur jaune à jaune verdâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- Pyélonéphrite aiguë et infections urinaires compliquées (voir rubrique 4.4).
- Prostatites chroniques bactériennes.
- Maladie du charbon : prophylaxie post-exposition et traitement curatif (voir rubrique 4.4).

Pour les infections mentionnées ci-dessous, Levofloxacin Fresenius Kabi ne doit être utilisé que lorsque les antibiotiques habituellement recommandés dans les traitements initiaux 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

Levofloxacin Fresenius Kabi solution pour perfusion est administré par perfusion intraveineuse lente une ou deux fois par jour. La posologie dépend du type et de la sévérité de l'infection et de la sensibilité de germe en cause. Le traitement initial par voie intraveineuse peut être suivi par un traitement *per os* par Levofloxacin Fresenius Kabi selon 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 Levofloxacin Fresenius Kabi 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 traitement (selon la gravité)
Pneumonies communautaires	500 mg une ou deux fois par jour	7 - 14 jours
Pyélonéphrite aiguë	500 mg une fois par jour	7 - 10 jours
Infections urinaires compliquées	500 mg une fois par jour	7 - 14 jours
Prostatites chroniques bactériennes	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

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 $\leq$ 50 ml/min)

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

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.

Patients âgés

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

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

Mode d'administration

Levofloxacin Fresenius Kabi solution pour perfusion sera exclusivement administré par perfusion intraveineuse lente ; le produit sera administré une ou deux fois par jour. La durée de perfusion doit être d'au moins 30 minutes pour 250 mg ou 60 minutes pour 500 mg de Levofloxacin Fresenius Kabi 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.

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

Levofloxacin Fresenius Kabi solution pour perfusion ne doit pas être utilisé :

- chez les patients hypersensibles à la lévofloxacin 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 troubles tendineux liés à l'administration de fluoroquinolones,
- chez les enfants ou les adolescents en croissance (< 18 ans),
- pendant la grossesse,
- chez les femmes qui allaitent.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de lévofloxacin 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 lévofloxacin devra être instauré uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique et après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).

Anévrisme et dissection aortiques, et régurgitation/incompétence 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 la valve mitrale après la prise de fluoroquinolones. Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de régurgitation/incompétence 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 soignée 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 ou encore de valvulopathie cardiaque préexistant, ou présentant d'autres facteurs de risque ou affections prédisposant

- A la fois à l'anévrisme aortique et à la dissection aortique et à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par exemple, troubles du tissu conjonctif tels que syndrome de Marfan ou syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, maladie de Behçet, hypertension, polyarthrite rhumatoïde) ou encore

- à l'anévrisme et la dissection aortiques (par ex. les troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu ou l'artérite à cellules géantes [maladie de Horton], l'athérosclérose connue, ou le syndrome de Sjögren) ou encore
- à la régurgitation/l'insuffisance des valves cardiaques (par ex. 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 corticostéroïdes 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 nouvelles palpitations cardiaques ou du développement d'un œdème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

Pancréatite aiguë

La pancréatite aiguë peut être observée chez les patients prenant de la lévofloxacine. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. Les patients présentant des nausées, un malaise, une gêne abdominale, une douleur abdominale aiguë ou des vomissements doivent passer un examen médical rapidement. Si une pancréatite aiguë est suspectée, la lévofloxacine doit être arrêtée ; si confirmée, la lévofloxacine ne doit pas être reprise. La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de pancréatite (voir rubrique 4.8).

Troubles sanguins

Une insuffisance de la moelle osseuse, incluant une leucopénie, une neutropénie, une pancytopénie, une anémie hémolytique, une thrombocytopénie, une anémie aplasique ou une agranulocytose, peut survenir au cours du traitement par lévofloxacine (voir rubrique 4.8). En cas de suspicion de l'une de ces anomalies de la numération formule sanguine, celle-ci doit être surveillée. En cas de résultats anormaux, l'arrêt du traitement par lévofloxacine doit être envisagé.

Risques de résistance

Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) possèdent souvent une co-résistance aux fluoroquinolones, dont la lévofloxacine. En conséquence, la lévofloxacine 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 lévofloxacine (et que les antibiotiques habituellement recommandés dans le traitement des infections à SARM soient jugés inappropriés).

La résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones - pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires - 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

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.

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 Levofloxacin Fresenius Kabi solution pour perfusion. 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 lévofloxacin (isomère lévogyre de l'ofloxacin), la perfusion doit être arrêtée immédiatement.

Teneur en sodium

Ce médicament contient 177 mg de sodium par 50 ml, ce qui correspond à 8,85% de la dose journalière maximale de 2 g de sodium pour l'adulte, comme recommandé par l'OMS.

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 Levofloxacin Fresenius Kabi 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.

Tendinite et rupture 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 recevant des doses journalières de 1000 mg de lévofloxacin, chez les patients âgés, les patients présentant une insuffisance rénale, les patients ayant reçu des greffes d'organes solides 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 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 immobilisation). Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés si des signes de tendinopathie apparaissent.

Myoclonies

Des cas de myoclonies ont été rapportés chez des patients recevant de la lévofloxacin (voir rubrique 4.8). Le risque de myoclonies est accru chez les patients âgés et chez les patients présentant une insuffisance rénale si la dose de lévofloxacin n'est pas ajustée en fonction de la clairance de la créatinine. La lévofloxacin doit être arrêtée immédiatement dès l'apparition de myoclonies et un traitement approprié doit être instauré.

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 épiléptogène 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 épiléptogène, 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 Levofloxacin Fresenius Kabi solution pour perfusion doit être adaptée chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

Réactions d'hypersensibilité

La Lévofoxacin peut provoquer des réactions d'hypersensibilité graves et potentiellement fatales (p. ex. réactions allant de l'œdème de Quincke au choc anaphylactique), parfois observées après l'administration de la dose initiale (voir rubrique 4.8). Les patients doivent interrompre immédiatement le traitement et consulter leur médecin ou un médecin de garde qui appliquera les mesures d'urgence nécessaires.

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), et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), 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 lévofloxacin 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, un syndrome DRESS ou une PEAG avec l'utilisation de la lévofloxacin, le traitement par lévofloxacin 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 ces patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. (Voir rubrique 4.8). Le traitement par Levofloxacin Fresenius Kabi doit être arrêté immédiatement si un patient signale un trouble lié au glucose sanguin, et un traitement antibactérien alternatif sans fluoroquinolone doit être envisagé.

Prévention de la photosensibilisation

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées avec la lévofloxacin (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 (TP/RIN) et/ou de saignements chez les patients traités par Levofloxacin en association avec un antivitamine K (p. ex. 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, y compris la lévofloxacin. Dans de très rares cas, ces réactions ont évolué vers des pensées suicidaires et vers un comportement d'automutilation - quelquefois après l'administration d'une seule dose de lévofloxacin (voir rubrique 4.8). Si le patient développe de telles réactions, la lévofloxacin doit être arrêtée aux premiers signes ou symptômes de ces réactions et le patient doit être invité à solliciter le conseil de son prescripteur. Un traitement antibactérien alternatif sans fluoroquinolone doit être envisagé, et des mesures appropriées doivent être adoptées. L'utilisation de la lévofloxacin doit s'effectuer avec prudence chez les patients psychotiques ou chez les patients présentant des antécédents de maladie psychiatrique.

Allongement de l'intervalle QT

La prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, dont la lévofloxacin, 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 classes 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 QT. Par conséquent, la prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, dont la lévofloxacin, 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).

Troubles hépatobiliaires

Des cas de nécrose hépatique pouvant conduire à une insuffisance hépatique mortelle ont été rapportés avec la lévofloxaciné, principalement chez les patients ayant des maladies sévères sous-jacentes, p. ex. une septicémie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés qu'il y a lieu d'arrêter le traitement et de consulter leur médecin en cas de survenue des signes et symptômes de maladie hépatique, tels que : anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou abdomen sensible au toucher.

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.

Interférence avec les examens biologiques

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

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

Effets d'autres médicaments sur Levofloxaciné Fresenius Kabi

Théophylline, fenbufène ou anti-inflammatoires non stéroïdiens comparables

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été relevée dans les études cliniques entre la lévofloxaciné et la théophylline. Toutefois, une baisse marquée du seuil épileptogène peut être observée en cas d'administration concomitante de quinolones et de théophylline, ainsi que d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'autres agents qui diminuent le seuil épileptogène. Les concentrations de lévofloxaciné étaient environ 13% plus élevées en cas d'association avec le fenbufène, par rapport aux concentrations observées avec la lévofloxaciné administrée en monothérapie.

Probénécide et cimétidine

Le probénécide et la cimétidine ont exercé un effet statistiquement significatif sur l'élimination de la lévofloxaciné. La clairance rénale de la lévofloxaciné a été réduite par la cimétidine (24 %) et par le probénécide (34%). Cet effet résulte du fait que ces deux médicaments peuvent bloquer la sécrétion rénale tubulaire de la lévofloxaciné. Toutefois, aux doses testées dans le cadre de l'étude, les différences cinétiques statistiquement significatives sont peu susceptibles d'être cliniquement pertinentes.

La prudence est de mise lorsque la lévofloxaciné est administrée en association avec des médicaments qui influencent la sécrétion tubulaire, 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 lévofloxaciné 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.

Effets de Levofloxaciné Fresenius Kabi sur d'autres médicaments

Ciclosporine

La demi-vie de la ciclosporine est augmentée de 33 % lorsqu'elle est administrée en association avec la lévofloxaciné.

Antivitamines K

Une augmentation des valeurs des tests de coagulation (TP/RIN) et/ou des hémorragies, pouvant être sévère, a été rapportée chez les patients traités par la lévofloxaciné en association avec un antivitamine K (p. ex. warfarine). Par conséquent, les paramètres de coagulation doivent être surveillés chez les patients traités par les antivitamines K (voir rubrique 4.4).

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

Comme les autres fluoroquinolones, la lévofloxaciné doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple antiarythmiques de classes IA et III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques) (Voir rubrique 4.4 Allongement de l'intervalle QT)).

Autres informations pertinentes

Les études de pharmacologie clinique ont montré que la pharmacocinétique de la lévofloxaciné 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.

Effets de Levofloxaciné Fresenius Kabi sur d'autres médicaments

Ciclosporine

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

Antivitamines 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

Levofloxacine Fresenius Kabi est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. 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

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 des données émanant d'études cliniques incluant plus de 5000 patients ainsi que sur une large expérience postérieure à la mise sur le marché.

Les fréquences présentées ci-dessous 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).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Infections fongiques dont infections à <i>Candida</i> Résistance du pathogène		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie Éosinophilie		Thrombopénie Neutropénie	Insuffisance de la moelle osseuse y compris anémie aplasique, pancytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire			Angio oedème Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)	Choc anaphylactique ^a Choc anaphylactoïde ^a (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)
Affections	Insomnie	Anxiété	Réactions	Troubles psychotiques

psychiatriques*		État confusionnel Nervosité	psychotiques (par exemple hallucinations, paranoïa) Dépression Agitation Rêves anormaux Cauchemars, Délire,	avec comportements d'auto-agression, notamment idées suicidaires ou tentatives de suicide (voir rubrique 4.4) Manie Attaque d'angoisse
Affections du système nerveux*	Céphalées Sensations vertigineuses	Somnolence Tremblements Dysgeusie	Convulsions (voir rubriques 4.3 et 4.4) Paresthésies Diminution 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 Myoclonies Névralgie
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	Phlébite			Hypotension

vasculaires**				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée		Bronchospasme Pneumopathie allergique
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Vomissements Nausées	Douleurs abdominales Dyspepsie Flatulences 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 (voir rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires	Élévation des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT, phosphatases alcalines, Gamma GT)	Élévation de la bilirubine sanguine		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		Eruption cutanée Prurit Urticaire Hyperhydros	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 Hyperpigmentation cutanée Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques*		Arthralgies Myalgies	Affections des tendons (voir rubriques 4.3 et 4.4) notamment tendinites (par exemple du tendon d’Achille) Faiblesse musculaire	Rhabdomyolyse Ruptures de tendon (par exemple du tendon d’Achille) (voir rubriques 4.3 et 4.4) Rupture ligamentaire Rupture musculaire Arthrites

			pouvant être d'une importance particulière chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.4)	
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation de la créatininémie	Insuffisance rénale aiguë (par exemple, pour cause de néphrite interstitielle)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration*	Réaction au site de perfusion (douleur, rougeur)	Asthénie	Fièvre	Douleurs (notamment douleurs dans le dos, la poitrine et les extrémités)

^a Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peuvent parfois survenir dès la première dose

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

* 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 et des névralgies, fatigue, des effets sur la santé mentale (qui peuvent inclure des troubles du sommeil, de l'anxiété, des crises de panique, de la dépression et des idées suicidaires), troubles de la mémoire et de la concentration, 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 fatale), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.4).

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

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 :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be, Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

4.9 Surdosage

Selon les études de toxicité menées chez l'animal et les études de pharmacologie clinique utilisant des doses supra-thérapeutiques, les signes les plus importants pouvant survenir en cas de surdosage aigu par Levofloxacin Fresenius Kabi solution pour perfusion sont des symptômes du système nerveux central tels que confusion, étourdissements, troubles de la conscience et crises convulsives, ainsi que des augmentations de l'intervalle QT.

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

En cas de surdosage, un traitement symptomatique sera administré. Une surveillance ECG doit être mise en place en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT. L'hémodialyse, y compris la dialyse péritonéale et la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA), ne sont pas efficaces pour éliminer la lévofloxacin de l'organisme. Il n'existe aucun antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens 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 de type fluoroquinolone, la lévofloxacin agit sur le complexe ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV.

Rapport PC/PD

Le degré d'activité bactéricide de la lévofloxacin dépend du rapport entre la concentration sérique maximale (C_{max}) ou l'aire sous la courbe (AUC) et la concentration minimale inhibitrice (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 CMI critiques recommandées par l'EUCAST pour la lévofloxacine, distinguant les microorganismes sensibles des germes de sensibilité intermédiaire, et les microorganismes de sensibilité intermédiaire des microorganismes résistants, sont présentées dans le tableau ci-dessous pour les tests de CMI (mg/l).

CMI critiques établies par l'EUCAST pour la lévofloxacine (version 2.0, 2012-01-01) :

Pathogène	Sensible	Résistant
Entérobactéries	0,5 mg/L	> 1 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp.		
<i>S.aureus</i>	≤ 0,001 mg/L	> 1 mg/L
<i>A.coagulase négative staphylococci</i>	≤ 0,001 mg/L	> 1 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	≤ 0,001 mg/L	> 2 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> ³	≤ 0,06 mg/L	> 0,06 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 mg/L	> 0,125 mg/L
<i>H.pylori</i>	≤ 1 mg/L	□ 1 mg/L
<i>A.sanguinicola and urinae</i> ¹ (seulement UTI non compliquée)	≤ 2 mg/L	□ 2 mg/L
<i>K.kingae</i>	≤ 0,125 mg/L	> 0,125 mg/L
Concentrations critiques non liées à l'espèce ⁴	≤ 0,5 mg/L	> 1 mg/L
1. La susceptibilité peut être déduite de la sensibilité à la ciprofloxacine.		

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces généralement sensibles

Bactéries aérobies à Gram positif

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus sensible à la méticilline
Staphylococcus saprophyticus
Streptocoques de groupes C et G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Bactéries aérobies à Gram négatif

Eikenella corrodens
Haemophilus influenza
Haemophilus âra-influenzae
Klebsiella oxtoca
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 peut constituer un problème

Bactéries aérobies à Gram positif

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (staphylocoque doré) résistant à la méticilline[#]
Staphylocoques à coagulase négative

Bactéries aérobies à Gram négatif

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter agglomerans
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Bactéries anaérobies

Bacteriodes fragilis

Espèces naturellement résistantes

Bactéries aérobies à Gram positif

Enterococcus faecium

Les *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) 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 - 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 lévofloxacine dans le liquide céphalo-rachidien est faible.

Biotransformation

La lévofloxacine est très faiblement métabolisée, ses métabolites étant la déméthyl-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 une administration orale ou intraveineuse de lévofloxacin, l'élimination plasmatique de la lévofloxacin est relativement lente ($t_{1/2}$: 6 à 8 h). Son excrétion est essentiellement rénale (> 85 % de la dose administrée).

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

Il n'existe pas de différences majeures entre la pharmacocinétique de la lévofloxacin après une administration intraveineuse vs orale, ce qui suggère que les voies intraveineuse et orale sont interchangeables.

Linéarité

La lévofloxacin suit une pharmacocinétique linéaire pour les doses allant de 50 to 1000 mg.

Populations particulières

Sujets insuffisants rénaux

La pharmacocinétique de la lévofloxacin 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 différence significative entre la cinétique de la lévofloxacin observée chez le sujet jeune et celle observée chez le sujet âgé, à l'exception des différences liées à la clairance de la créatinine.

Différences liées aux sexes

Une analyse séparée menée chez les patients de sexe masculin et féminin a montré des différences faibles, voire marginales, dans la pharmacocinétique de la lévofloxacin. Aucune donnée n'indique que ces différences entre les sexes soient cliniquement pertinentes.

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 lévofloxacin 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 lévofloxacin 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, 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 photomutagénicité, 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium,
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Levofloxacine Fresenius Kabi solution pour perfusion ne doit pas être mélangé avec l'héparine ni avec des solutions alcalines (par ex. bicarbonate de sodium).

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

6.3. Durée de conservation

Solution pour perfusion conditionnée pour la vente :

KabiPac 50 ml en 100 ml: 3 ans

freeflex® poches 50 ml: 18 mois

freeflex® poches 100 ml: 2 ans

Solution diluée :

La dilution n'est pas nécessaire avant l'administration.

La stabilité physico-chimique en utilisation pour le produit dilué a été démontrée pendant 3 heures à 25 °C.

Après première ouverture :

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement (dans un délai de 3 heures). S'il n'est pas utilisé immédiatement (dans les 3 heures), la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur, à moins que la reconstitution/dilution n'ait été effectuée dans des conditions contrôlées et validées

Le produit ne doit pas être protégé de la lumière durant la perfusion.

6.4 Précautions particulières de conservation

KabiPac :

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

freeflex® poches:

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du produit dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

50 ml conditionnés dans un flacon de 100 ml : Conditionnement en polyéthylène basse densité (Kabipac) de 100 ml, fermé par un capuchon muni d'un disque en caoutchouc.

Présentations : 1, 10, 20 et 25 flacons

50 ml conditionnés dans une poche de 100 ml : Polyolefine Freeflex poche de 100 ml

Présentations : 10 et 20 poches

100 ml conditionnés dans un flacon de 100 ml : Conditionnement en polyéthylène basse densité (Kabipac) de 100 ml, fermé par un capuchon muni d'un disque en caoutchouc.

Présentations : 1, 10, 20 et 25 flacons

100 ml conditionnés dans une poche de 100 ml: Polyolefine Freeflex poche de 100 ml

Présentations : 10 et 20 poches

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination / et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Mélange avec d'autres solutions pour perfusion :

Levofloxacin Fresenius Kabi solution pour perfusion est compatible avec les solutions pour perfusion suivantes :

- Glucose 50 mg/ml (5%).
- Glucose-Ringer 25 mg/ml (2,5%).
- Chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%).
- Solution d'acides aminés

Voir rubrique 6.2 pour les incompatibilités.

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

Fresenius Kabi nv/sa
Brandekensweg 9
2627 Schelle
Belgique

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

- 50 ml conditionnés dans un flacon de 100 ml : BE340803
- 100 ml conditionnés dans un flacon de 100 ml : BE340812
- 50 ml conditionnés dans une poche de 100 ml : BE387353
- 100 ml conditionnés dans une poche de 100 ml : BE387362

Luxembourg :

2012120205

- 1*20 poches freeflex 100 mL : 0682009
- 1*1 flacon 100 mL : 0681967
- 1*10 flacons 100 mL : 0681971
- 1*25 flacons 100 mL : 0681984
- 1*10 poches freeflex 100 mL : 0681998

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11/05/2009

Date de renouvellement de l'autorisation : 28/11/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation AFMPS : 07/2026