RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

Levofloxacine EG 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 512.46 mg de lévofloxacine hémihydratée en tant que substance active, équivalant à 500 mg de lévofloxacine.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé contient 7,2 mg de lactose monohydraté en tant qu'un des excipients du pelliculage.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé
Comprimé pelliculé oblong, rose, avec une barre de cassure sur chaque face.
Le comprimé pelliculé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Levofloxacine EG 500 mg 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 bactérienne chronique
- Maladie du charbon: prophylaxie post-exposition et traitement curatif (voir rubrique 4.4)

Pour les infections mentionnées ci-dessous, Levofloxacine EG 500 mg ne doit être utilisé que lorsque l'utilisation d'autres antibiotiques habituellement recommandés dans le traitement de ces infections est jugée inappropriée :

- Sinusites aiguës d'origine bactériennes
- Exacerbations aiguës de broncho-pneumopathie chronique obstructive, y compris bronchite chronique
- Pneumonies extrahospitalières
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous
- Cystites non compliquées (voir rubrique 4.4.)

Levofloxacine EG 500 mg peut également être utilisé pour compléter un traitement intraveineux initial par lévofloxacine chez les patients ayant montré une amélioration de leur état.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Levofloxacine EG 500 mg est administré une ou deux fois par jour. La posologie dépend du type et de la gravité de l'infection, ainsi que de la sensibilité du pathogène présumé responsable.

Levofloxacine EG 500 mg peut également être utilisé pour compléter un traitement intraveineux initial par lévofloxacine chez les patients ayant montré une amélioration de leur état.Compte-tenu de la bioéquivalence des formes parentérale et orale, une même posologie peut être utilisée.

Posologie
Les recommandations suivantes peuvent être données sur la posologie de Levofloxacine EG 500 mg :

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)
Sinusites aiguës bactériennes	500 mg une fois par jour	10 – 14 jours
Exacerbations bactériennes aiguës de broncho-pneumopathie chronique obstructive, y compris bronchite	500 mg une fois par jour	7 – 10 jours
Pneumonies extrahospitalières	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
Cystites non compliquées	250 mg une fois par jour	3 jours
Prostatites bactériennes chroniques	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

Populations particulières

Diminution de la fonction 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	*dose initiale :* 250 mg	*dose initiale :* 500 mg	*dose initiale :* 500 mg
50 – 20 ml/min	*puis :* 125 mg /24 h	*puis :* 250 mg /24 h	*puis:* 250 mg /12 h
19 – 10 ml/min	*puis :* 125 mg /48 h	*puis:* 125 mg /24 h	*puis :* 125 mg /12 h
< 10 ml/min (y compris hémodialyse et DPCA)[1]	*puis :* 125 mg /48 h	*puis :* 125 mg /24 h	*puis :* 125 mg /24 h

[1] Aucune dose supplémentaire n'est requise après l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC).

Diminution de la fonction hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire, car la lévofloxacine n'est pas métabolisée significativement par le foie et est essentiellement excrétée par les reins.

Population âgée

Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé, si ce n'est celle imposée par l'état de la fonction rénale (voir rubrique 4.4 « Tendinites et ruptures de tendons » et « Allongement de l'intervalle QT »).

Population pédiatrique
Levofloxacine EG 500 mg est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent en période de croissance (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration
Levofloxacine EG 500 mg doit être avalé sans l'écraser et avec un volume suffisant de liquide. Les comprimés peuvent être divisés au niveau de la barre de cassure si une adaptation de la posologie se révèle nécessaire. Les comprimés peuvent se prendre pendant ou entre les repas. Les comprimés de Levofloxacine EG 500 mg doivent être pris au moins deux heures avant, ou deux heures après, les sels de fer, les sels de zinc, les antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, la didanosine (*uniquement les formulations de didanosine incluant des substances tampons contenant de l'aluminium ou du magnésium*) et le sucralfate, compte tenu du risque de diminution de l'absorption (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Levofloxacine EG 500 mg ne doit pas être utilisé:
- Hypersensibilité à la lévofloxacine, à d'autres quinolones ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1,
- chez les patients souffrant d'épilepsie,
- chez les patients présentant des antécédents de tendinopathies liées à l'administration de fluoroquinolones,
- chez l'enfant ou l'adolescent en période de croissance
- pendant la grossesse
- pendant l'allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Risque de résistance
Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) possède souvent une corésistance aux fluoroquinolones, dont la lévofloxacine. Par conséquent, la lévofloxacine est déconseillée dans le traitement des infections à SARM avérées ou suspectées, à moins que les résultats bactériologiques n'aient confirmé la sensibilité du microorganisme à la lévofloxacine (et que les antibiotiques habituellement recommandés dans le traitement des infections à SARM soient jugés inappropriés).

La lévofloxacine peut être utilisée dans le traitement des sinusites aiguës bactériennes et dans les exacerbations aiguës de bronchite chronique lorsque ces infections ont été correctement diagnostiquées.

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

Maladie du charbon : L'utilisation chez l'homme se base sur les données de sensibilité obtenues *in vitro* sur *Bacillus anthracis*, sur les données expérimentales animales ainsi que sur des données

limitées chez l'homme. Le médecin traitant 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 ciprofloxacine 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 du tendon

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 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 lévofloxacine 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 lévofloxacine (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 lévofloxacine n'est pas ajustée en fonction de la clairance de la créatinine. La lévofloxacine 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, survenant durant ou après le traitement par lévofloxacine (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 qui développent une diarrhée grave pendant ou après le traitement par lévofloxacine. Si une DACD est suspectée ou confirmée, la lévofloxacine doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré dans les plus brefs délais. 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 déclencher ainsi des crises convulsives. La lévofloxacine est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie (voir rubrique 4.3); 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 lévofloxacine doit être interrompu.

Patients présentant un déficit en glucose-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 lévofloxacine doit être utilisée chez ces patients, la survenue potentielle d'une hémolyse est à surveiller.

Patients atteints d'insuffisance rénale

La lévofloxacine étant essentiellement excrétée par les reins, la dose de Levofloxacine EG 500 mg doit être ajustée chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

Réactions d'hypersensibilité

La lévofloxacine peut provoquer des réactions d'hypersensibilité graves susceptibles de menacer le pronostic vital (p.ex. un angio-œdème allant jusqu'au choc anaphylactique), parfois après la prise de la dose initiale (voir rubrique 4.8). Dans un tel cas, les patients arrêteront le traitement immédiatement et contacteront leur médecin traitant ou un médecin de garde, qui prendra les mesures d'urgence appropriées.

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères (SCAR's), 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 lévofloxacine (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 (p. ex. 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 lévofloxacine 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 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 des antagonistes de la vitamine K
En raison d'une augmentation possible des résultats des tests de coagulation (PT/INR) et/ou des saignements chez les patients traités par Levofloxacine EG 500 mg en association avec un antagoniste de la vitamine K (p.ex. warfarine), les tests de coagulation doivent être surveillés en cas d'administration concomitante de ces médicaments (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, parfois même après la prise d'une dose unique de lévofloxacine,

ces réactions ont évolué vers des idées suicidaires et un comportement mettant en danger la vie du patient (voir rubrique 4.8).
Si un patient présente de telles réactions, la lévofloxacine sera 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 instaurées. La prudence s'impose lors de l'utilisation de la lévofloxacine chez des patients psychotiques ou des patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques.

Allongement de l'intervalle QT

La prudence s'impose lors de l'utilisation des fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, chez des patients présentant des facteurs de risque connus pour l'allongement de l'intervalle QT, tels que, par exemple :

- syndrome de QT long congénital
- utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (p. ex. antiarythmiques de classe IA et III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques)
- déséquilibre électrolytique non corrigé (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie)
- cardiopathie (p. ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, bradycardie)

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux médicaments allongeant l'intervalle QTc. Dès lors, l'utilisation de fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, s'effectuera avec prudence la prudence chez ces populations. (Voir rubriques 4.2 *Patients âgés,* ainsi que rubriques 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 lévofloxacine 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 allant jusqu'à une insuffisance hépatique fatale ont été rapportés avec la lévofloxacine, essentiellement chez des patients présentant des affections sous-jacentes graves, p.ex. une septicémie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être avertis d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin s'ils développent des signes ou symptômes de maladie hépatique, tels qu'anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou douleur abdominale.

Exacerbation d'une myasthénie grave

Les fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, exercent une activité de blocage neuromusculaire et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les patients atteints de myasthénie grave. Des effets indésirables graves, notamment des décès et la nécessité d'un 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 grave. La lévofloxacine est déconseillée chez les patients ayant des antécédents connus de myasthénie grave.

Troubles de la vision

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

Surinfection

L'utilisation de la lévofloxacine, en particulier si elle est prolongée, peut favoriser la prolifération de microorganismes non sensibles. Si une surinfection survient pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Interférence avec des tests de laboratoire

La recherche d'opiacés dans les urines peut donner lieu à des résultats faux-positifs chez les patients traités par lévofloxacine. Il peut s'avérer nécessaire de confirmer un test de dépistage d'opiacés positif par une méthode plus spécifique.
La lévofloxacine peut inhiber la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* et ainsi donner lieu à des résultats faussement négatifs dans le diagnostic bactériologique de la tuberculose.

Anévrisme aortique, dissection aortique 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 soigneuse du rapport bénéfice/risque et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie anévrismale, ou chez les patients ayant reçu un diagnostic d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique préexistant

- à la fois à l'anévrisme ou la dissection aortique et à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par ex. troubles du tissu conjonctif tels que syndrome de Marfan ou syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes, maladie de Behçet, hypertension, polyarthrite rhumatoïde athérosclérose connue) 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, l'athérosclérose connue, ou le syndrome de Sjögren) ou encore
- à la régurgitation/l'incompétence 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 palpitations cardiaques ou d'apparition d'œdèmes au niveau de l'abdomen ou des extrémités inférieures.

Pancréatite aigüe

La pancréatite aigüe peut être observée chez les patients prenant de la lévofloxacine. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aigüe. Les patients présentant des nausées, un malaise, une gêne abdominale, une douleur abdominale aigüe ou des vomissements doivent passer un examen médical rapidement. Si une pancréatite aigüe 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.

Excipients
Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Effets d'autres médicaments sur Levofloxacine EG 500 mg

Sels de fer, sels de zinc, antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, didanosine
L'absorption de la lévofloxacine est significativement réduite lorsque des sels de fer, des antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, ou de la didanosine (uniquement les formulations de didanosine incluant des substances tampons contenant de l'aluminium ou du magnésium) sont administrés en même temps que les comprimés de lévofloxacine. L'administration concomitante de fluoroquinolones et de multivitamines contenant du zinc semble réduire leur absorption orale. Il est recommandé de ne pas administrer des préparations contenant des cations divalents ou trivalents, tels que les sels de fer, les sels de zinc, ou les antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, ou la didanosine (uniquement les formulations de didanosine incluant des substances tampons contenant de l'aluminium ou du magnésium) dans les 2 heures qui précèdent ou qui suivent l'administration des comprimés de lévofloxacine (voir rubrique 4.2). Les sels de calcium ont un effet minime sur l'absorption orale de la lévofloxacine.

Sucralfate
La biodisponibilité de la lévofloxacine est significativement réduite en cas d'administration concomitante du sucralfate. Si le patient doit recevoir à la fois du sucralfate et de la lévofloxacine, il est conseillé d'administrer le sucralfate 2 heures après la prise de la lévofloxacine (voir rubrique 4.2).

Théophylline, fenbufène ou anti-inflammatoires non stéroïdiens similaires
Une étude clinique n'a montré aucune interaction pharmacocinétique entre la lévofloxacine et la théophylline. Cependant, une diminution marquée du seuil épileptogène peut survenir lorsque les quinolones sont administrés simultanément avec de la théophylline, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'autres produits abaissant le seuil épileptogène.

Les concentrations de lévofloxacine en présence de fenbufène étaient d'environ 13 % supérieures à celles observées en administration seule.

Probénécide et cimétidine
Le probénécide et la cimétidine ont un effet statistiquement significatif sur l'élimination de la lévofloxacine. La clairance rénale de la lévofloxacine est réduite par la cimétidine (24 %) et le probénécide (34 %). Ces deux médicaments sont en effet capables de bloquer la sécrétion rénale tubulaire de la lévofloxacine. Cependant, aux doses testées dans l'étude, les différences statistiquement significatives de cinétique n'ont vraisemblablement pas de signification clinique.

La précaution est de mise lorsque la lévofloxacine est administrée avec des produits affectant la sécrétion rénale tubulaire, tels que le probénécide et la cimétidine, surtout chez les patients insuffisants rénaux.

Autres informations importantes

Les études de pharmacologie clinique ont montré que la pharmacocinétique de la lévofloxacine n'était pas significativement affectée d'un point de vue clinique en cas d'administration concomitante avec les médicaments suivants : carbonate de calcium, digoxine, glibenclamide, ranitidine.

Effets de Levofloxacine EG 500 mg sur d'autres médicaments

Ciclosporine

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

Antagonistes de la vitamine K

Une augmentation des résultats des tests de coagulation (PT/INR) et/ou des saignements, potentiellement sévères, a été rapportée chez les patients traités par lévofloxacine en association avec un antagoniste de la vitamine K (p. ex. la warfarine). Par conséquent, les tests de coagulation doivent être surveillés chez les patients traités par antagonistes de la vitamine 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 (p. ex. 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 relevantes

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.

Autres formes d'interactions

Alimentation

Il n'existe pas d'interaction cliniquement significative avec les aliments. Levofloxacine EG 500 mg peut donc être administré sans tenir compte de la prise d'aliments.

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).

Toutefois, en l'absence de données cliniques et en raison du risque, suggéré par les données expérimentales, de lésions induites par les fluoroquinolones au cartilage des articulations portantes de l'organisme en croissance, la lévofloxacine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Allaitement

La lévofloxacine est contre-indiquée pendant l'allaitement. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de la lévofloxacine dans le lait maternel humain; cependant, d'autres fluoroquinolones sont excrétées dans le lait maternel. En l'absence de données cliniques et en raison du risque, suggéré par les données expérimentales, de lésions induites par les fluoroquinolones au cartilage des articulations portantes de l'organisme en croissance; la lévofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Fertilité
La lévofloxacine n'a pas altéré la fertilité ou les performances de reproduction chez le rat.

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

Lévofloxacine EG 500 mg a des effets légers ou modérés sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Certains effets indésirables (p. ex. étourdissements/vertige, somnolence, troubles visuels) peuvent diminuer la capacité de concentration et de réaction du patient, et peuvent dès lors constituer un risque lorsque ces capacités sont particulièrement importantes (comme lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines).

4.8 Effets indésirables

Les informations présentées ci-dessous reposent sur des données d'études cliniques menées sur plus de 8 300 patients et sur une large expérience acquise depuis la mise sur le marché.
Les fréquences mentionnées dans ce tableau sont définies selon la convention suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥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 suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Infections fongiques, dont infections à Candida, Résistance du pathogène.		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, Éosinophilie.	Thrombocytopénie, Neutropénie.	Insuffisance de la moelle osseuse y compris anémie aplasique, pancytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique.
Affections du système immunitaire			Angio-œdème, 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 (voir rubrique 4.4), Coma hypoglycémique	Hyperglycémie (voir rubrique 4.4.).

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
			(voir rubrique 4.4.)	
Affections psychiatriques*	Insomnie.	Anxiété, État confusionnel, Nervosité.	Réactions psychotiques (p. ex. hallucinations, paranoïa) Dépression, Agitation, Rêves anormaux, Cauchemars.	Réactions psychotiques, s'accompagnant de comportements mettant la vie du patient en danger, y compris d'idées suicidaires ou de tentative de suicide (voir rubrique 4.4), Manie
Affections du système nerveux*	Céphalées, Etourdissements.	Somnolence, Tremblements, Dysgueusie.	Convulsions (voir rubriques 4.3 et 4.4), Paresthésie, Réduction de la mémoire	Neuropathie sensitive périphérique (voir rubrique 4.4), Neuropathie sensitivomotrice périphérique (voir rubrique 4.4), Parosmie, y compris anosmie, Dyskinésie, Trouble extrapyramidal, Agueusie, Syncope, Hypertension intracrânienne bénigne, Myoclonies
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.	Acouphène.	Perte auditive, Troubles de l'audition.
Affections cardiaques**			Tachycardie, palpitations.	Tachycardie ventriculaire susceptible d'entraîner un arrêt cardiaque, Arythmie ventriculaire et torsades de pointes (principalement rapportées chez les patients ayant des facteurs de risque pour un allongement de l'intervalle QT),

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
				allongement du QT à l'électrocardiogramme (voir rubriques 4.4 et 4.9).
Affections vasculaires [**]	Applicable uniquement à la forme i.v : Phlébite.		Hypotension.	
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 révéler la présence 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, y compris des cas fatals d'insuffisance hépatique aiguë, principalement chez les patients atteints d'affections sous-jacentes graves (voir rubrique 4.4), Hépatite.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané [b]		Eruption cutanée, Prurit, Urticaire, Hyperhidrose.	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4), Eruption fixe d'origine médicamenteuse.	Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome de Stevens-Johnson, Erythème polymorphe, Réaction de photosensibilité (voir rubrique 4.4), Vascularite leucocytoclasique, Stomatite, Hyperpigmentation cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques [*]		Arthralgies Myalgies	Tendinopathies (voir rubriques 4.3 et 4.4), y compris	Rhabdomyolyse, Rupture du tendon (p. Ex. Tendon

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
			tendinites (p. Ex. Tendon d'Achille), Faiblesse musculaire, pouvant être particulièrement marquée chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.4)	d'Achille) (voir rubriques 4.3 et 4.4), Déchirure des ligaments, Déchirure musculaire, Arthrite.
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation de la créatininémie.	Insuffisance rénale aiguë (p. Ex. Due à une néphrite interstitielle).	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration*	Applicable uniquement à la forme i.v : Réaction au site de perfusion (douleur, rougeur).	Asthénie.	Pyrexie.	Douleurs (y compris douleurs au niveau du dos, du thorax et des extrémités).

[a] Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes apparaissent parfois dès l'administration de la première dose.

[b] Des réactions mucocutanées apparaissent parfois dès l'administration de la première dose.

D'autres effets secondaires ont été associés à l'administration de fluoroquinolones :

- crises de porphyrie chez les patients atteints de cette maladie

* 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 névralgie, fatigue, des symptômes psychiatriques (y compris les troubles du sommeil, l'anxiété, les crises de panique, la dépression et les 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 (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).

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 ou 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 : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

D'après les études de toxicité menées 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 Levofloxacine EG 500 mg sont des troubles du système nerveux central (SNC), tels que confusion, étourdissements, troubles de la conscience, crises convulsives, ainsi qu'un allongement de l'intervalle QT et des réactions gastro-intestinales telles que nausées et érosions des muqueuses.

Des effets sur le SNC, incluant une confusion, des convulsions, myoclonie, des hallucinations et des tremblements, ont été observés après la mise sur le marché.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en œuvre. Vu le risque d'allongement de l'intervalle QT, une surveillance de l'ECG s'impose. Des antiacides peuvent être utilisés pour protéger la muqueuse gastrique. L'hémodialyse, y compris la dialyse péritonéale et la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA), ne sont pas efficaces pour éliminer la lévofloxacine de l'organisme. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique de la famille des quinolones, fluoroquinolones.
Code ATC : J01MA12

La lévofloxacine est un antibiotique de synthèse de la classe des fluoroquinolones elle est l'énantiomère S (-) de la substance active racémique ofloxacine.

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

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique
Le degré d'activité bactéricide de la lévofloxacine dépend du rapport entre la concentration sérique maximale (C_{max}) ou l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Mécanisme de résistance
La résistance à la lévofloxacine se développe par étapes successives, par des mutations au niveau des sites cibles des deux 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 lévofloxacine.
Une résistance croisée entre la lévofloxacine et d'autres fluoroquinolones a été observée. Du fait du mécanisme d'action, il n'existe généralement pas de résistance croisée entre la lévofloxacine et les autres classes d'antibactériens.

Concentrations critiques
Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) recommandées par l'EUCAST pour la lévofloxacine, séparant les souches sensibles des souches à une exposition accrue, et les souches résistantes à une exposition accrue, sont présentées dans le tableau ci-dessous pour les tests de CMI (mg/l).

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

Pathogène	**Sensible**	**Résistant**
Enterobacterales	≤ 1,5 mg/l	> 1 mg/l

Pseudomonas spp.	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
Acinetobacter spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Staphylococcus spp. Coagulase-negative staphylococci	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l
Enterococcus spp.[1]	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Streptococcus. Pneumoniae [1]	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
Streptocoques groupes A, B, C et G	≤ 0,001 mg/l	> 2 mg/l
Haemophilus influenzae [2]	≤ 0,06 mg/l	*> 0,06 mg/l*
Moraxella catarrhalis	≤ 0,125 mg/l	*> 0,125 mg/l*
Helicobacter pylori	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Aerococcus sanguinicola et *urinae*[2]	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Aeromonas spp.	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Concentrations critiques non liées à l'espèce	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

[1] Uniquement pour les infections urinaires non compliquées.
[2] La sensibilité 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 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 au moins certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles

Bactéries aérobies à Gram positif
Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus sensible à la méthicilline
Staphylococcus saprophyticus
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 la résistance acquise peut présenter un problème

Bactéries aérobies à Gram positif
Enterococcus faecalis
*Staphylococcus aure*us 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 intrinsèquement résistantes** Bactéries aérobies à Gram positif *Enterococcus faecium*

[#] Le *S. aureus* résistant à la méticilline possède 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, les concentrations plasmatiques maximales étant obtenues en 1 à 2 h. La biodisponibilité absolue est de 99 à 100 %.

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

Les conditions 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 de distribution moyen de la lévofloxacine est d'environ 100 l après l'administration d'une dose unique et de doses répétées de 500 mg, ce qui révèle une large distribution dans les tissus corporels.

Pénétration dans les tissus et les liquides corporels
Il a été démontré que la lévofloxacine pénètre dans les muqueuses bronchiques, le liquide de recouvrement épithélial, les macrophages alvéolaires, le tissu pulmonaire, la peau (liquide des vésicules), le tissu prostatique et l'urine. La lévofloxacine ne pénètre toutefois que faiblement dans le liquide céphalorachidien.

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.

Elimination
Après administration orale et intraveineuse, l'élimination plasmatique de la lévofloxacine est relativement lente ($t_{½}$: 6 à 8 h). Son excrétion est essentiellement rénale (> 85% de la dose administrée).

La clairance corporelle totale apparente moyenne de la lévofloxacine 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 lévofloxacine après une administration intraveineuse ou orale, ce qui suggère que ces deux voies d'administration sont interchangeables.

Linéarité
La lévofloxacine suit une pharmacocinétique linéaire pour les doses comprises entre 50 et 1 000 mg.

Populations particulières

Sujets atteints d'insuffisance rénale
L'insuffisance rénale modifie la pharmacocinétique de la lévofloxacine. Lorsque la fonction rénale diminue, l'élimination et la clairance rénales diminuent et les demi-vies d'élimination augmentent comme suit :

Pharmacocinétique chez les patients insuffisants rénaux 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

Sujets âgés
Il n'existe pas de différence significative entre la cinétique de la lévofloxacine 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 menée séparément chez des patients de sexe masculin et féminin a montré des différences faibles, voire marginales, au niveau de la pharmacocinétique de la lévofloxacine. Aucune donnée n'indique que ces différences entres 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 administration répétée, de cancérogenèse ou des fonctions de reproduction et développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

La lévofloxacine n'a induit aucun trouble de la fertilité ou de la reproduction chez le rat, et son seul effet sur les fœtus était un retard de maturation résultant d'une toxicité maternelle.

La lévofloxacine n'a induit aucune mutation génétique dans les cellules bactériennes ou mammifères. En revanche, elle a induit des aberrations chromosomiques dans les cellules pulmonaires du hamster chinois *in vitro*. Ces effets peuvent être attribués à l'inhibition de la topoisomérase II. Les tests *in vivo* (tests sur micronoyaux, échange de chromatides sœurs, synthèse non programmée d'ADN, test de dominance létale) n'ont pas mis en évidence de pouvoir génotoxique.

Des études chez la souris ont montré que la lévofloxacine exerçait une activité phototoxique uniquement à des doses très élevées. La lévofloxacine n'a pas montré de pouvoir génotoxique dans un essai de photomutagénicité et a réduit le développement tumoral dans une étude de photocarcinogénicité.

Comme toutes fluoroquinolones, la lévofloxacine a montré un effet sur le cartilage (formation de vésicules et de cavités) chez le rat et le chien. Ces effets ont été plus prononcés chez l'animal jeune.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

5.1 Liste des excipients
Noyau du comprimé : Cellulose microcristalline de type 102
Cellulose en poudre

	Amidon prégélatinisé (amidon de grains) Amidon de maïs Crospovidone de type A Povidone K25 Fumarate de stéaryle sodique
Pelliculage:	Lactose monohydraté Hypromellose Dioxyde de titane (E 171) Macrogol 4000 Oxyde de fer jaune (E172) Oxyde de fer rouge (E172) Oxyde de fer noir (E172)

5.2 Incompatibilités

Sans objet.

5.3 Durée de conservation

6 ans

6.1 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.2 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/aluminium
Présentations de 2, 5, 7, 10, 20, 30, 50 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.3 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

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

BE379863

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

Date de première autorisation: 20/10/2010
Date de dernier renouvellement: 29/11/2013

10. DATE D'APPROBATION / DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 05/2025
Date de mise à jour du texte: 11/2024