

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levofloxacin Sandoz 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de lévofloxacin (sous forme de hémihydrate).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 25,2 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rose-orange clair, octogonal, biconvexe, portant une barre de cassure sur une face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Levofloxacin Sandoz est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections suivantes (voir les rubriques 4.4 et 5.1) :

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

Pour les infections mentionnées ci-dessous, Levofloxacin Sandoz ne sera utilisé que lorsque l'utilisation des agents antibactériens habituellement recommandés pour le traitement de ces infections est jugée inappropriée :

- Sinusite bactérienne aiguë
- Exacerbations aiguës de broncho-pneumopathie chronique obstructive, y compris bronchite chronique
- Pneumonie communautaire
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous
- Cystite non compliquée (voir rubrique 4.4)

Levofloxacin Sandoz peut également être utilisé pour compléter un cycle de traitement chez des patients ayant présenté une amélioration au cours d'un traitement initial par la lévofloxacin intraveineuse.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Levofloxacin Sandoz comprimés pelliculés s'administre une ou deux fois par jour. La posologie dépend du type et de la sévérité de l'infection, ainsi que de la sensibilité de l'agent pathogène causal présumé.

Levofloxacin Sandoz comprimés pelliculés peut également être utilisé pour compléter un cycle de traitement chez des patients ayant présenté une amélioration au cours d'un traitement initial par lévofloxacin intraveineuse. Les formes parentérale et orale étant bioéquivalentes, la même posologie peut être utilisée pour ces deux formes.

Posologie

Les recommandations posologiques suivantes peuvent être émises pour Levofloxacin Sandoz :

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

Indications	Schéma posologique journalier (en fonction de la gravité)	Durée du traitement (en fonction de la gravité)
Sinusite bactérienne aiguë	500 mg une fois par jour	10-14 jours
Exacerbations aiguës de broncho-pneumopathie chronique obstructive, y compris bronchite chronique	500 mg une fois par jour	7-10 jours
Pneumonie communautaire	500 mg une ou deux fois par jour	7-14 jours
Pyélonéphrite aiguë	500 mg une fois par jour	7-10 jours
Infections compliquées des voies urinaires	500 mg une fois par jour	7-14 jours
Cystite non compliquée	250 mg une fois par jour	3 jours
Prostatite bactérienne chronique	500 mg une fois par jour	28 jours
Infections compliquée de la peau et des tissus mous	500 mg une ou deux fois par jour	7-14 jours
Maladie du charbon par inhalation	500 mg une fois par jour	8 semaines

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min)

Schéma posologique			
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Clairance de la créatinine	<i>première dose :</i> 250 mg	<i>première dose :</i> 500 mg	<i>première dose :</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 requise après hémodialyse ou dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est requis étant donné que la lévofloxacinine n'est pas métabolisée de manière significative par le foie et qu'elle est excrétée principalement par les reins.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les personnes âgées, à l'exception des ajustements imposés par l'état de la fonction rénale (voir rubrique 4.4, « Tendinites et ruptures de tendon » et « Allongement de l'intervalle QT »).

Population pédiatrique

La lévofloxacinine est contre-indiquée chez les enfants et les adolescents en cours de croissance (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Lévofloxacinine Sandoz comprimés pelliculés doit être avalé entier, sans l'écraser, avec une quantité suffisante de liquide. Les comprimés peuvent être divisés au niveau de la barre de cassure pour adapter la posologie. Les comprimés peuvent être pris pendant ou entre les repas. Lévofloxacinine Sandoz comprimés pelliculés doit être pris au moins deux heures avant ou après l'administration de sels de zinc, d'antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium ou de didanosine (*uniquement les formulations de didanosine avec tampons contenant de l'aluminium ou du magnésium*), et de sucralfate, car il existe un risque de réduction de l'absorption (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Des comprimés de lévofloxacinine ne doit pas être utilisée :

- chez les patients hypersensibles à la lévofloxacinine ou à d'autres quinolones ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- chez les patients épileptiques,
- chez les patients avec des antécédents de troubles tendineux liés à l'administration de fluoroquinolones,
- chez les enfants et les adolescents en cours de croissance,
- pendant la grossesse,
- chez les femmes qui allaitent.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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 lévofloxacinine 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.

Risques de résistance

Il existe un très grand risque que les souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline soient co-résistantes aux fluoroquinolones, y compris à la lévofloxacine. Par conséquent, la lévofloxacine n'est pas recommandée pour le traitement des infections à SDRM avérées ou suspectées, sauf si les résultats de laboratoire ont confirmé la sensibilité du microorganisme à la lévofloxacine (et lorsque l'utilisation des agents antibactériens habituellement recommandés pour le traitement des infections à SDRM est jugée inappropriée).

La lévofloxacine peut être utilisée dans le traitement de la sinusite bactérienne aiguë et des exacerbations aiguës de la bronchite chronique, dans les cas où ces infections ont été correctement diagnostiquées.

La résistance aux fluoroquinolones présentée par *E. coli* – le pathogène le plus fréquemment impliqué dans les infections des voies urinaires – est variable au sein de l'Union européenne. Il est conseillé aux prescripteurs de tenir compte de la prévalence locale de la résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones.

Maladie du charbon par inhalation : L'utilisation chez l'homme est basée sur les données de sensibilité *in vitro* pour *Bacillus anthracis* et sur les données expérimentales recueillies chez l'animal, 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.

Tendinite et rupture tendineuse

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 quotidiennes de 1 000 mg de lévofloxacine, 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 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.

Pathologie liée au Clostridium difficile

La diarrhée, surtout si elle est sévère, persistante et/ou sanglante, apparaissant pendant ou après un traitement par lévofloxacine (y compris plusieurs semaines après le traitement), peut témoigner d'une maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD). La MACD peut présenter une sévérité allant d'une forme légère à une forme menaçant le pronostic vital, la forme la plus sévère étant la colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.8). Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée sévère pendant ou après le traitement par lévofloxacine. En cas de suspicion ou de confirmation d'une MACD, arrêter immédiatement lévofloxacine et instaurer un traitement approprié sans attendre. L'utilisation de médicaments inhibant le péristaltisme est contre-indiquée dans cette situation clinique.

Patients prédisposés aux convulsions

Les quinolones peuvent abaisser le seuil épiléptogène et provoquer des convulsions.

La lévofloxacine est contre-indiquée chez les patients ayant un antécédent d'épilepsie (voir rubrique 4.3) et doit être utilisée avec une extrême prudence, tout comme d'autres quinolones, chez les patients prédisposés aux convulsions, tels que les patients ayant une lésion préexistante du système nerveux central ou traitement concomitant par des substances actives qui abaissent le seuil épiléptogène, tels que la théophylline (voir rubrique 4.5). En cas de crise convulsive (voir rubrique 4.8), le traitement par lévofloxacine doit être interrompu.

Patients présentant un déficit en G-6-phosphate déshydrogénase

Les patients qui présentent un déficit latent ou manifeste de l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase peuvent être prédisposés à développer des réactions hémolytiques en cas de traitement par des antibiotiques de la classe des quinolones.

Dès lors, si l'utilisation de la lévofloxacine est indispensable chez ces patients, la survenue éventuelle d'une hémolyse doit être dépistée.

Patients dont la fonction rénale est altérée

Comme la lévofloxacine est excrétée principalement par les reins, la dose de lévofloxacine doit être ajustée chez les patients dont la fonction rénale est altérée (voir rubrique 4.2).

Réactions d'hypersensibilité

La lévofloxacine peut provoquer des réactions d'hypersensibilité graves, potentiellement mortelles (par ex. de l'angioedème au choc anaphylactique), parfois dès après la première dose (voir rubrique 4.8). Les patients doivent interrompre le traitement immédiatement et consulter leur médecin ou un médecin urgentiste qui instaurera les mesures d'urgence appropriées.

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères, incluant la nécrolyse épidermique toxique (NET, également appelée syndrome de Lyell), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui pourraient mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner le décès, ont été rapportés avec la 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.

Dysglycémie

Comme avec toutes les quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois une hypoglycémie et une 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 ex. glibenclamide) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Un suivi étroit de la glycémie est recommandé chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.8).

Le traitement par Levofloxacine Sandoz doit être arrêté immédiatement si le patient présente des troubles de la glycémie, et un traitement antibactérien alternatif sans fluoroquinolone doit être envisagé.

Prévention de la photosensibilisation

Une photosensibilisation a été signalée lors de traitements par la lévofloxacine (voir rubrique 4.8). Il est recommandé aux patients de ne pas s'exposer inutilement à la lumière solaire intense ou aux rayons UV artificiels (par ex. lampe à bronzer, solarium) au cours du traitement et dans les 48 heures qui suivent l'arrêt de celui-ci, afin d'éviter toute photosensibilisation.

Patients traités par antagonistes de la vitamine K

En raison d'une augmentation possible dans les tests de coagulation (PT/INR) et/ou de saignements chez les patients traités par lévofloxacine en association avec un antagoniste de la vitamine K (par ex. la warfarine), les tests de coagulation doivent être surveillés lorsque ces médicaments sont administrés simultanément (voir rubrique 4.5).

Réactions psychotiques

Des cas de réactions psychotiques ont été signalés chez des patients traités par quinolones, y compris la lévofloxacine. Dans de très rares cas, celles-ci ont évolué vers des pensées suicidaires et un comportement auto-agressif – parfois après une seule dose de lévofloxacine (voir rubrique 4.8). Dans

le cas où le patient développe ces réactions, la lévofloxacine doit être arrêtée immédiatement 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 mises en place. La prudence est de mise en cas d'utilisation de lévofloxacine chez les patients psychotiques ou chez les patients ayant un antécédent de maladie psychiatrique.

Allongement de l'intervalle QT

La prudence est de mise lors de l'utilisation de fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, chez les patients qui ont des facteurs de risque connus d'allongement de l'intervalle QT, par exemple :

- syndrome du QT long congénital
- utilisation concomitante de médicaments ayant un effet connu d'allongement de l'intervalle QT (par ex. antiarythmiques des classes IA et III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques).
- déséquilibre électrolytique non corrigé (par ex. hypokaliémie, hypomagnésémie)
- maladie cardiaque (par ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, bradycardie)

Les personnes âgées et les femmes peuvent être plus sensibles aux effets des médicaments allongeant l'intervalle QTc. Par conséquent, l'utilisation de fluoroquinolones, y compris de lévofloxacine, s'effectuera avec prudence dans ces populations.

(voir rubrique 4.2 *Personnes âgées*, 4.5, 4.8 et 4.9).

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

Les études épidémiologiques font état d'une augmentation du risque d'anévrisme 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 attentive des bénéfices potentiels et des risques encourus, et qu'après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques en cas d'antécédents familiaux confirmés d'anévrisme ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou en cas d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique ou encore de valvulopathie cardiaque préexistant(e) diagnostiqué(e), ou en présence d'autres facteurs de risque ou conditions prédisposant

- 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 d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, maladie de Behçet, hypertension artérielle, 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'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 conseillé aux patients de consulter un médecin dans un service d'urgence.

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.

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 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, voire d'insuffisance hépatique potentiellement mortelle, ont été signalés avec la lévofloxacine, principalement chez des patients atteints de maladies sous-jacentes graves, par ex. septicémie (voir rubrique 4.8). Il convient de recommander aux patients d'arrêter le traitement et de consulter leur médecin en cas d'apparition de signes et symptômes de maladie hépatique tels qu'anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou sensibilité abdominale à la palpation.

Exacerbation d'une myasthénie

Les fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, exercent une activité curarisante (blocage neuromusculaire) et peuvent exacerber une faiblesse musculaire chez les patients atteints de myasthénie. Des effets indésirables graves, y compris des décès et des patients nécessitant une assistance respiratoire, ont été signalés après la mise sur le marché lors de l'utilisation de fluoroquinolones chez des patients atteints de myasthénie. La lévofloxacine n'est pas recommandée chez les patients présentant des antécédents 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).

Surinfection

L'utilisation de la lévofloxacine peut provoquer une prolifération de micro-organismes non sensibles, en particulier si le traitement est de longue durée. Si une surinfection survient au cours du traitement, des mesures appropriées devront être prises.

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).

Interférence avec les tests de laboratoire

Chez les patients traités par la lévofloxacine, le dosage des opiacés dans les urines peut donner des résultats faussement positifs. Il peut être nécessaire de confirmer un test de dépistage positif pour les opiacés en utilisant une méthode plus spécifique.

La lévofloxacine peut inhiber la prolifération de *Mycobacterium tuberculosis*, et rendre ainsi faussement négatif le diagnostic bactériologique de la tuberculose.

Lactose

Ce produit contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit totale en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

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

Effet d'autres médicaments sur Levofloxacin Sandoz

Sels de fer, sels de zinc, antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium, didanosine

L'absorption de la lévofloxacin est nettement réduite en cas d'administration concomitante de sels de fer, d'antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium, ou de didanosine (*uniquement les formulations de didanosine avec tampons contenant de l'aluminium ou du magnésium*) avec des comprimés de lévofloxacin. L'administration simultanée de fluoroquinolones et de multivitamines contenant du zinc s'est avérée réduire leur absorption orale. Il est recommandé de ne pas prendre les préparations contenant des cations divalents ou trivalents tels que des sels de fer, des sels de zinc, des antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium ou de la didanosine (*uniquement les formulations de didanosine avec tampons contenant de l'aluminium ou du magnésium*) dans les 2 heures qui précèdent ou qui suivent l'administration des comprimés de lévofloxacin (voir rubrique 4.2). Les sels de calcium ont un effet minime sur l'absorption orale de la lévofloxacin.

Sucralfate

La biodisponibilité des comprimés de lévofloxacin est significativement réduite lorsqu'ils sont administrés avec du sucralfate. Si le patient doit recevoir à la fois du sucralfate et de la lévofloxacin, il est préférable d'administrer le sucralfate 2 heures après l'administration du comprimé de lévofloxacin (voir rubrique 4.2).

Théophylline, fenbufène ou anti-inflammatoires non stéroïdiens similaires

Aucune interaction pharmacocinétique entre la théophylline et la lévofloxacin n'a été mise en évidence dans une étude clinique. Une réduction marquée du seuil convulsif cérébral peut néanmoins survenir lorsque les quinolones sont administrées concomitamment avec de la théophylline, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'autres agents qui abaissent le seuil convulsif.

En présence de fenbufène, les concentrations de lévofloxacin étaient supérieures d'environ 13% à celles observées lors d'une administration isolée.

Probénécide et cimétidine

Le probénécide et la cimétidine avaient un effet statistiquement significatif sur l'élimination de la lévofloxacin. La clairance rénale de la lévofloxacin était diminuée par la cimétidine (24%) et le probénécide (34%). Ceci s'explique par le fait que ces deux médicaments sont capables de bloquer la sécrétion tubulaire rénale de la lévofloxacin. Toutefois, aux doses testées dans l'étude, les différences cinétiques statistiquement significatives sont peu susceptibles d'être pertinentes sur le plan clinique. La prudence est de mise lors de la coadministration de lévofloxacin avec des médicaments influençant la sécrétion tubulaire rénale tels que le probénécide et la cimétidine, surtout chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

Autres informations pertinentes

Selon les résultats d'études de pharmacologie clinique, la pharmacocinétique de la lévofloxacin n'a pas été modifiée de manière cliniquement significative lors de son administration concomitante avec les médicaments suivants : carbonate de calcium, digoxine, glibenclamide, ranitidine.

Effet de Levofloxacin Sandoz sur d'autres médicaments

Ciclosporine

La demi-vie de la ciclosporine était augmentée de 33% lorsqu'elle était administrée en même temps que de la lévofloxacin.

Antagonistes de la vitamine K

Une augmentation des tests de coagulation (PT/INR) et/ou des saignements, qui peuvent être sévères, ont été rapportés chez des patients traités par lévofloxacine en association avec un antagoniste de la vitamine K (par ex. la warfarine). Dès lors, les tests de coagulation doivent être surveillés chez les patients traités par antagonistes de la vitamine K (voir rubrique 4.4).

Médicaments ayant un effet connu d'allongement de l'intervalle QT

A l'instar d'autres fluoroquinolones, la lévofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par des médicaments ayant un effet connu d'allongement de l'intervalle QT (par ex. antiarythmiques des classes IA et III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques) (voir rubrique 4.4 Allongement de l'intervalle QT).

Autres informations pertinentes

Dans une étude d'interaction pharmacocinétique, la lévofloxacine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la théophylline (un substrat sonde du CYP1A2), ce qui indique que la lévofloxacine n'est pas un inhibiteur du CYP1A2.

Autres formes d'interactions

Alimentation

Il n'y a pas d'interaction cliniquement significative avec les aliments. Des comprimés de lévofloxacine peut dès lors être administrée indépendamment 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 ne mettent pas en évidence d'effets délétères directs ou indirects en matière de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Néanmoins, en l'absence de données chez l'homme et compte tenu des données expérimentales suggérant un risque d'atteinte du cartilage des articulations portantes de l'organisme en croissance par les fluoroquinolones, la lévofloxacine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte (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 ; cependant, d'autres fluoroquinolones sont excrétées dans le lait maternel. En l'absence de données chez l'homme et compte tenu des données expérimentales suggérant un risque d'atteinte du cartilage des articulations portantes de l'organisme en croissance par les fluoroquinolones, la lévofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Fertilité

La lévofloxacine n'a induit aucun trouble de la fertilité ou de la reproduction chez le rat (voir rubrique 5.3).

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

Levofloxacine Sandoz a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Certains effets indésirables (par ex. vertiges, somnolence, troubles visuels) peuvent altérer la capacité du patient à se concentrer et à réagir et peuvent dès lors représenter un facteur de risque dans les situations où ces facultés sont particulièrement importantes (p. ex. lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines).

4.8 Effets indésirables

Les informations données ci-dessous reposent sur des données émanant d'études cliniques portant sur plus de 8300 patients et sur une vaste expérience post-commercialisation.

Les fréquences sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$), très rare ($\leq 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Infection fongique, y compris infection à Candida Résistance des agents pathogènes		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, Éosinophilie	Thrombocytopénie Neutropénie	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.)
Troubles endocriniens			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 psychiatriques*	Insomnies	Anxiété État de confusion Nervosité	Réactions psychotiques (s'accompagnant p. ex. d'hallucinations, de paranoïa) Dépression Agitation Rêves anormaux	Réactions psychotiques associées à un comportement autodestructeur, y compris idées suicidaires ou tentative de suicide (voir rubrique 4.4)

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			Cauchemars Délire	
Affections du système nerveux*	Céphalées Étourdissement	Somnolence Tremblements Dysgueusie	Convulsions (voir rubriques 4.3 et 4.4) Paresthésie Diminution de la mémoire	Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4) Neuropathie périphérique sensitivo-motrice (voir rubrique 4.4) Parosmie, y compris anosmie Dyskinésie Symptômes extrapyramidaux Agueusie Syncope Hypertension intracrânienne bénigne
Affections oculaires*			Troubles visuels, tels que vision floue (voir rubrique 4.4)	Perte visuelle transitoire (voir rubrique 4.4) Uvéite
Affections de l'oreille et du labyrinthe*		Vertige	Acouphène	Perte auditive Troubles de l'audition
Affections cardiaques**			Tachycardie Palpitations	Tachycardie ventriculaire, pouvant entraîner un arrêt cardiaque Arythmie ventriculaire et torsades de pointes (rapportées principalement chez des patients présentant des facteurs de risque pour l'allongement de l'intervalle QT) (voir rubriques 4.4 et 4.9)
Affections vasculaires**			Hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée		Bronchospasme Pneumopathie allergique

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Vomissements Nausées	Douleurs abdominales Dyspepsie Flatulences Constipation		Diarrhée – hémorragique, pouvant, dans de très rares cas, révéler la présence d'une entérocolite, y compris d'une colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4) Pancréatite (voir rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires	Élévation des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT, phosphatase alcaline, GGT)	Augmentation de la bilirubinémie		Cas d'ictère et de lésions hépatiques sévères, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale, essentiellement chez des patients présentant des maladies sous-jacentes sévères (voir rubrique 4.4) Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire Hyperhidrose	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4), éruption fixe d'origine médicamenteuse	Syndrome de Lyell Syndrome de Stevens-Johnson Érythème polymorphe Réaction de Photosensibilité (voir rubrique 4.4) Vascularite leucocytoclasique Stomatite
Affections musculo-squelettiques et systémiques*		Arthralgies Myalgies	Troubles tendineux (voir rubriques 4.3 et 4.4), y compris tendinite (p. ex. tendon d'Achille) Faiblesse musculaire, pouvant être marquée chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.4)	Rhabdomyolyse Rupture du tendon (p. ex. tendon d'Achille) (voir rubriques 4.3 et 4.4) Déchirure des ligaments Déchirure musculaire Arthrite

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du rein et des voies urinaires		Élévation de la créatinine sanguine	Insuffisance rénale aiguë (provoquée p. ex. par une néphrite interstitielle)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration*		Asthénie	Pyrexie	Douleur (y compris douleur au niveau du dos, du thorax et des extrémités)

^aDes réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes apparaissent parfois dès l'administration de la première dose.

^bDes réactions mucocutanées apparaissent parfois dès l'administration de 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, dépression, fatigue, troubles de la mémoire, troubles du sommeil et troubles de l'audition, de la vue, du goût et de l'odorat), ont été rapportés en association avec l'utilisation de quinolones et de fluoroquinolones, parfois indépendamment des facteurs de risque préexistants (voir rubrique 4.4).

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

Parmi les autres effets indésirables associés à l'administration de fluoroquinolones, citons :

- 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 l'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.

4.9 Surdosage

Selon les études de toxicologie menées chez l'animal ou les études de pharmacologie clinique menées avec des doses supra-thérapeutiques, les signes prévisibles les plus importants après un surdosage aigu de Levofloxacin Sandoz comprimés pelliculés sont des symptômes liés au système nerveux central, tels que confusion, vertiges, altération de l'état de conscience et crises convulsives, un allongement de l'intervalle QT et des réactions gastro-intestinales telles que nausées et érosions muqueuses.

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

En cas de surdosage, il convient d'instaurer un traitement symptomatique. Un monitoring ECG doit être mis en place compte tenu du risque d'allongement de l'intervalle QT. Des antiacides peuvent être utilisés pour protéger la muqueuse gastrique. L'hémodialyse, y compris la dialyse péritonéale et la

DPCA, ne sont pas efficaces pour éliminer la lévofloxacine du corps. Il n'existe aucun antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : quinolones antibactériennes, fluoroquinolones

Code ATC : J01MA12

La lévofloxacine est un agent antibactérien de synthèse de la classe des fluoroquinolones. Il s'agit de l'énantiomère S (-) de la substance active racémique ofloxacine.

Mécanisme d'action

En tant qu'agent antibactérien de type fluoroquinolone, la lévofloxacine agit sur le complexe ADN-ADN gyrase et 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 ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents avec *Pseudomonas aeruginosa*) et les mécanismes d'efflux, peuvent altérer la sensibilité des bactéries à la lévofloxacine.

Une résistance croisée entre la lévofloxacine et d'autres fluoroquinolones est observée. Par contre, en raison de son mécanisme d'action, il n'existe en général aucune résistance croisée entre la lévofloxacine et les autres classes d'agents antibactériens.

Les seuils de déclenchement des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) pour les antibiogrammes ont été établis par le Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) pour la lévofloxacine et sont énumérés ici :

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

La prévalence de la résistance peut varier en fonction du lieu géographique et du temps pour chaque espèce. Une information locale concernant la résistance est souhaitable, surtout pour traiter des infections graves. Il convient de demander au besoin un avis d'expert lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent peut être, du moins dans certaines infections, mise en doute.

Espèces habituellement sensibles
Bactéries aérobies Gram-positives
<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> sensibles à la méthicilline
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Streptocoques, groupes C et G
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>

Bactéries aérobies Gram-négatives

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 susceptibles de poser un problème de résistance acquise**Bactéries aérobies Gram-positives**

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline[#]
Staphylococcus coagulase-négatif spp.

Bactéries aérobies Gram-négatives

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 Gram-positives**

Enterococcus faecium

[#] Il existe un très grand risque que les souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline soient également résistantes aux fluoroquinolones, y compris à la lévofloxacine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La lévofloxacine administrée par voie orale est absorbée rapidement et presque complètement, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes dans 1-2 h. La biodisponibilité absolue est d'environ 99 -100 %.

Les aliments ont peu d'influence sur l'absorption de la lévofloxacine.

Les concentrations à l'équilibre sont atteintes en 48 heures après un schéma posologique de 500 mg une fois ou deux fois par jour.

Distribution

Environ 30 - 40 % de la lévofloxacine sont liés aux protéines sériques.

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 liquides corporels :

Il a été démontré que la lévofloxacine pénètre dans les muqueuses bronchiques, le liquide de revêtement 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 peu métabolisée, les métabolites étant la déméthyl-lévofloxacine et la lévofloxacine N-oxyde. Ces métabolites représentent < 5 % de la dose et sont excrétés dans les urines. La lévofloxacine est stable sur le plan stéréochimique et ne subit pas d'inversion chirale.

Élimination

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

La clairance apparente moyenne pour le corps total après une dose unique de 500 mg de lévofloxacine était de $175 \pm 29,2$ ml/min.

Il n'y a pas de différence majeure entre la pharmacocinétique de la lévofloxacine après administration intraveineuse et orale, ce qui suggère que les voies orale et intraveineuse sont interchangeables.

Linéarité

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

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

La pharmacocinétique de la lévofloxacine est affectée par une altération de la fonction rénale. Lorsque la fonction rénale diminue, l'élimination et la clairance rénales diminuent et les demi-vies d'élimination augmentent, comme l'indique le tableau ci-dessous :

Pharmacocinétique chez les patients insuffisants rénaux après une dose 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'y a pas de différence significative au niveau de la pharmacocinétique de la lévofloxacine entre les sujets jeunes et âgés, hormis celles qui sont liées à des différences de clairance de la créatinine.

Différences liées au sexe

Des analyses distinctes chez l'homme et la femme ont mis en évidence des différences liées au sexe d'ampleur légère, voire marginale, en termes de pharmacocinétique de la lévofloxacine. Rien ne permet de penser que ces différences liées au sexe 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 d'ADN imprévue, test de dominance létale) n'ont mis en évidence aucun potentiel génotoxique.

Les études menées chez la souris indiquent que la lévofloxacine a une activité phototoxique uniquement à doses très élevées. La lévofloxacine s'est révélée ne pas avoir un quelconque potentiel génotoxique dans une étude de photomutagenicité et elle a diminué la croissance tumorale dans une étude de photocancérogenèse.

Comme les autres fluoroquinolones, la lévofloxacine a montré des effets sur le cartilage (formation de vésicules et de cavités) chez le rat et le chien. Ces effets étaient plus prononcés chez l'animal jeune.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté
Povidone K30
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Talc
Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique
Glycérol dibéhénate

Pelliculage du comprimé :

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Macrogol 6000
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer jaune (E 172)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont emballés dans des plaquettes en aluminium/PVC/TE/PVDC et insérés dans une boîte en carton.

Plaquettes: 1, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100, 200 et 500 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE345527

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

Date de première autorisation : 6 août 2009

Date de renouvellement de l'autorisation : 10 avril 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 10/2024