

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levofloxacin Viatri 250 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de lévofloxacin sous la forme de lévofloxacin hémihydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, en forme de gélule, biconvexes et portant en creux les inscriptions « LVO » barre de cassure « 250 » d'un côté et « G » barre de cassure « G » de l'autre côté.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Chez les adultes, Levofloxacin Viatri comprimés sont indiqués dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Pneumonie extrahospitalière ;
- Pyélonéphrite aiguë et infections compliquées des voies urinaires (voir rubrique 4.4) ;
- Prostatite bactérienne ;
- Anthrax par inhalation : prophylaxie après une exposition et traitement curatif (voir rubrique 4.4).

N'utiliser Levofloxacin Viatri comprimés pour le traitement des infections mentionnées ci-dessous que si l'on estime que l'utilisation d'autres agents antibactériens habituellement recommandés ne convient pas pour le traitement de ces infections.

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

Levofloxacin Viatri comprimés peut également être utilisé pour poursuivre le traitement chez des patients ayant présenté une amélioration au cours d'un traitement initial par lévofloxacin par voie intraveineuse.

Tenir compte des directives officielles relatives à l'utilisation adéquate des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Levofloxacin Viatris comprimés s'administrent en une ou deux prises par jour. La posologie dépend du type et de la gravité de l'infection, ainsi que de la sensibilité du pathogène présumé responsable.

Levofloxacin Viatris comprimés peut également être utilisé pour poursuivre le traitement chez des patients ayant présenté une amélioration au cours d'un traitement initial par lévofloxacin par voie intraveineuse ; en raison de la bioéquivalence des formes parentérale et orale, la même posologie peut être utilisée.

Posologie

Les posologies suivantes de Levofloxacin Viatris peuvent être recommandées :

Posologies applicables aux patients dont la fonction rénale est normale (clairance de la créatinine > 50 ml/min)

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

Populations particulières

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

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

¹ Aucune administration complémentaire ne s'impose après hémodialyse ou dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie ne s'impose, puisque la lévofloxacine n'est pas métabolisée de façon importante par le foie et qu'elle est principalement excrétée par les reins.

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie ne s'impose chez les personnes âgées, autre que celui éventuellement lié à la fonction rénale (voir rubrique 4.4 « Tendinite et rupture tendineuse » et « Allongement de l'intervalle QT »).

Population pédiatrique

Levofloxacine Viatris est contre-indiqué aux enfants et adolescents en croissance (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Usage oral.

Les comprimés de Levofloxacine Viatris doivent être avalés sans les croquer et avec une quantité suffisante de liquide. Ils peuvent être divisés au niveau de la barre de cassure pour ajuster la dose. Les comprimés peuvent être consommés pendant ou entre les repas. Levofloxacine Viatris comprimés doivent être pris au moins deux heures avant ou après l'administration de sels de fer, de sels de zinc, d'antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, de didanosine (*uniquement les formulations de didanosine avec des agents tampons contenant de l'aluminium ou du magnésium*) et de sucralfate, car une réduction de l'absorption peut se produire (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Il ne faut pas utiliser Levofloxacine Viatris comprimés :

- chez les patients hypersensibles à la substance active ou aux autres quinolones ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- chez les personnes épileptiques ;
- chez les patients qui comptent un antécédent de trouble tendineux lié à l'administration d'une fluoroquinolone ;
- chez les enfants ou les adolescents en croissance ;
- pendant la grossesse ;
- chez les femmes qui allaitent.

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 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

Il est très probable que les *S. aureus* résistants à la méthicilline (MRSA) présentent une co-résistance aux fluoroquinolones, y compris à la lévofloxacine. L'utilisation de lévofloxacine est donc déconseillée pour le traitement des infections à MRSA connues ou suspectées, sauf si les résultats biologiques ont confirmé une sensibilité de l'organisme à la lévofloxacine (et si l'on considère que les agents antibactériens habituellement recommandés pour le traitement des infections à MRSA sont inadéquats).

La lévofloxacine peut être utilisée dans le traitement de la sinusite bactérienne aiguë et des exacerbations aiguës de bronchite chronique, lorsque le diagnostic de ces affections a été correctement établi.

La résistance d'*E. coli* – le pathogène le plus fréquemment impliqué dans les infections des voies urinaires – aux fluoroquinolones varie 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.

Anthrax par inhalation : L'utilisation chez l'être humain se fonde sur des données de sensibilité *in vitro* de *Bacillus anthracis*, sur des données expérimentales animales ainsi que sur des données limitées chez l'être humain. Les médecins traitants doivent consulter les documents de consensus nationaux et/ou internationaux relatifs au traitement de l'anthrax.

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

Les études épidémiologiques font état d'un risque accru d'anévrisme et de dissection aortiques, 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 oedème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

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 lévofloxacine 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 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 âgés, les patients présentant une insuffisance rénale, les patients ayant reçu des greffes d'organes solides, chez les patients recevant des doses quotidiennes de 1000 mg de lévofloxacine et ceux traités simultanément par des corticoïdes. Par conséquent, l'utilisation concomitante de corticoïdes doit être évitée. A cause du risque élevé de tendinite chez les patients ayant subi une transplantation, la prudence est recommandée si des fluoroquinolones sont utilisées dans cette population. Chez les patients âgés, ajuster la dose quotidienne en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). Une surveillance étroite de ces patients s'impose donc si la lévofloxacine leur est prescrite.

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.

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.

Maladie associée au Clostridium difficile

Une diarrhée, particulièrement lorsqu'elle est sévère, persistante et/ou sanglante et qu'elle survient pendant ou après un traitement par lévofloxacine (également plusieurs semaines après le traitement), peut être symptomatique d'une maladie associée au *Clostridium difficile* (MACD). La sévérité de la MACD peut être légère à potentiellement fatale, la forme la plus sévère étant la colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.8). Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée sévère pendant ou après le traitement par lévofloxacine. En cas de suspicion ou de confirmation d'une MACD, arrêter immédiatement le traitement par lévofloxacine et instaurer sans délai un traitement adéquat. Les médicaments antipéristaltiques sont contre-indiqués dans cette situation clinique.

Patients prédisposés aux convulsions

Les quinolones peuvent abaisser le seuil épileptogène et déclencher des convulsions. La lévofloxacine est contre-indiquée aux patients qui comptent un antécédent d'épilepsie (voir rubrique 4.3) et, comme les autres quinolones, il faut l'utiliser avec d'extrêmes précautions chez les personnes prédisposées aux convulsions ou en cas de traitement concomitant par des substances actives abaissant le seuil de convulsions cérébrales, comme la théophylline (voir rubrique 4.5). La survenue d'une crise de convulsions (voir rubrique 4.8) doit faire arrêter le traitement par lévofloxacine.

Patients présentant un déficit en G-6-phosphate déshydrogénase

Les patients qui présentent un défaut latent ou déclaré de l'activité glucose-6-phosphate déshydrogénase peuvent être sujets à des réactions hémolytiques s'ils sont traités par des

agents antibactériens de type quinolones. Par conséquent, si la lévofloxacine doit être utilisée chez ces patients, surveiller la survenue potentielle d'une hémolyse.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Comme la lévofloxacine est excrétée principalement par les reins, sa posologie doit être ajustée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Réactions d'hypersensibilité

La lévofloxacine peut provoquer des réactions d'hypersensibilité graves, voire fatales (allant, p. ex., de l'angioedème au choc anaphylactique), occasionnellement dès la première dose (voir rubrique 4.8). Les patients doivent arrêter leur traitement immédiatement et joindre 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, pouvant aussi bien prendre la forme d'une hypoglycémie que d'une hyperglycémie, ont été signalés, survenant plus fréquemment chez les personnes âgées, habituellement chez des patients diabétiques traités en concomitance par un agent hypoglycémiant oral (p. ex., glibenclamide) ou de l'insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, une surveillance attentive du glucose sanguin est recommandée (voir rubrique 4.8).

Le traitement par la 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

Une photosensibilisation a été rapportée avec la lévofloxacine (voir rubrique 4.8). Il est recommandé aux patients de ne pas s'exposer inutilement à un puissant rayonnement solaire ou à des rayons UV artificiels (p. ex. banc solaire ou solarium) pendant le traitement et pendant les 48 heures suivant l'arrêt du traitement, pour prévenir une telle photosensibilisation.

Patients traités par un antagoniste de la vitamine K

Du fait d'un risque d'allongement des temps de coagulation (PT/INR) et/ou de saignement chez les patients traités à la fois par lévofloxacine et un antagoniste de la vitamine K (p. ex. warfarine), les tests de coagulation doivent être surveillés quand ces médicaments sont administrés en concomitance (voir rubrique 4.5).

Réactions psychotiques

Des réactions psychotiques ont été signalées chez des patients traités par des quinolones, et notamment par de la lévofloxacine. Dans de très rares cas, ces phénomènes ont débouché sur des pensées suicidaires et un comportement dangereux pour le patient – parfois dès la première dose de lévofloxacine (voir rubrique 4.8). Dans le cas où le patient développe ces réactions, la lévofloxacine doit être immédiatement 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 mises en place. Il est recommandé de prendre des précautions si de la lévofloxacine doit être utilisée chez des patients psychotiques ou comptant un antécédent de maladie psychiatrique.

Allongement de l'intervalle QT

Il faut prendre des précautions lors de l'utilisation de fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, chez les patients dont on sait qu'ils présentent des facteurs de risque d'allongement de l'espace QT, tels que :

- syndrome du QT long congénital ;
- utilisation concomitante de médicaments dont on sait qu'ils allongent l'espace QT (p. ex. antiarythmiques de classe IA ou III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques);
- déséquilibre électrolytique persistant (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie);
- maladie cardiaque (p. ex. décompensation cardiaque, infarctus du myocarde, bradycardie).

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux médicaments qui allongent l'intervalle QTc. Dès lors, il convient d'être prudent lors de l'utilisation de la classe des fluoroquinolones, y compris lévofloxacine, dans ces populations (voir rubriques 4.2 *Personnes âgées*, 4.5, 4.8 et 4.9).

Neuropathie périphérique

Des cas de polyneuropathies sensorielles ou sensitivo-motrices, se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse musculaire, ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones et des fluoroquinolones. Afin de prévenir une évolution vers un état potentiellement irréversible, les patients traités par 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 pouvant aller jusqu'à une décompensation hépatique fatale ont été signalés sous lévofloxacine, principalement chez des patients qui présentaient une grave maladie sous-jacente, p. ex. un état septique (voir rubrique 4.8). Il faut conseiller aux patients d'arrêter leur traitement et de joindre leur médecin si des signes et des symptômes d'insuffisance hépatique apparaissent, tels que : anorexie, ictère, urine foncée, prurit ou sensibilité abdominale.

Exacerbation d'une myasthénie grave

Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, induisent un blocage neuromusculaire et peuvent renforcer la faiblesse musculaire chez les patients atteints de myasthénie grave. Des effets indésirables graves, incluant des décès et le recours à une assistance respiratoire, ont été signalés après la mise sur le marché en rapport avec l'utilisation de fluoroquinolones chez des patients atteints de myasthénie grave. L'utilisation de lévofloxacine est déconseillée chez les patients ayant des antécédents connus de myasthénie grave.

Troubles de la vision

En cas d'altération de la vision ou de tout effet oculaire, consulter immédiatement un ophtalmologue (voir rubriques 4.7 et 4.8).

Surinfection

L'utilisation de lévofloxacine, surtout en cas de traitement prolongé, peut provoquer la prolifération d'organismes non sensibles. En cas de surinfection pendant la thérapie, prendre les mesures adéquates.

Interférence avec des tests biologiques

Chez les patients traités par lévofloxacine, la détection d'opiacés dans les urines peut fournir des résultats faux positifs. Il peut s'avérer nécessaire de confirmer des tests positifs pour les opiacés en utilisant une méthode plus spécifique.

La lévofloxacine peut inhiber la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* et peut donc induire des résultats faux négatifs au cours du diagnostic bactériologique de la tuberculose.

Pancréatite aiguë

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

Troubles sanguins

Une insuffisance de la moelle osseuse, incluant une leucopénie, une neutropénie, une pancytopenie, une anémie hémolytique, une thrombocytopenie, 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.

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

Effet d'autres médicaments sur la lévofloxacine

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

L'absorption de la lévofloxacine est significativement réduite quand des sels de fer, des antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, ou de la didanosine (*uniquement les formulations de didanosine avec des agents tampons contenant de l'aluminium ou du magnésium*) sont administrés en concomitance avec Levofloxacine Viartis comprimés. L'administration concomitante de fluoroquinolones avec des complexes multivitaminés contenant du zinc semble diminuer leur absorption orale. Il est recommandé d'éviter la prise de préparations contenant des cations bivalents ou trivalents, comme les sels de fer, les sels de zinc, les antiacides à base de magnésium ou d'aluminium ou la didanosine (*uniquement les formulations de didanosine avec des agents tampons contenant de l'aluminium ou du magnésium*), dans les deux heures qui précèdent ou qui suivent l'administration de lévofloxacine (voir rubrique 4.2). Les sels de calcium induisent un effet minime sur l'absorption orale de la lévofloxacine.

Sucralfate

La biodisponibilité de la lévofloxacine est significativement réduite par l'administration concomitante de sucralfate. Si un patient doit recevoir à la fois du sucralfate et de la lévofloxacine, il est préférable d'administrer le sucralfate 2 heures après la prise du comprimé de lévofloxacine (voir rubrique 4.2).

Théophylline, fenbufène ou médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens similaires

Aucune interaction pharmacocinétique de la lévofloxacine vis-à-vis de la théophylline n'a été découverte dans une étude clinique. En revanche, un ample abaissement du seuil de convulsions cérébrales peut survenir quand des quinolones sont administrées en même temps que de la théophylline, des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'autres agents capables d'abaisser le seuil de convulsions.

Les concentrations en lévofloxacine étaient environ 13 % plus élevées en présence de fenbufen qu'en cas d'administration isolée.

Probénécide et cimétidine

Le probénécide et la cimétidine exerçaient un effet statistiquement significatif sur l'élimination de la lévofloxacine. La clairance rénale de la lévofloxacine était réduite par la cimétidine (24 %) et le probénécide (34 %). Ce phénomène est dû au fait que les deux médicaments sont capables de bloquer la sécrétion tubulaire rénale de la lévofloxacine. Toutefois, aux doses étudiées dans l'étude, il est peu probable que ces différences cinétiques statistiquement significatives présentent un réel intérêt clinique.

Il convient d'être prudent quand de la lévofloxacine est coadministrée avec des médicaments qui, comme le probénécide et la cimétidine, affectent la sécrétion tubulaire rénale, et ce particulièrement chez les patients insuffisants rénaux.

Autres renseignements pertinents

Des études de pharmacologie clinique ont montré que la pharmacocinétique de la lévofloxacine n'était pas affectée de façon cliniquement pertinente quand ce produit était administré en même temps que les médicaments suivants : carbonate de calcium, digoxine, glibenclamide, ranitidine.

Effet de lévofloxacine sur d'autres médicaments

Ciclosporine

La demi-vie de la ciclosporine augmentait de 33 % en cas de coadministration de lévofloxacine.

Antagonistes de la vitamine K

Un allongement des temps de coagulation (PT/INR) et/ou de saignement, parfois important, a été signalé chez des patients traités à la fois par de la lévofloxacine et un antagoniste de la vitamine K (p. ex. warfarine). Les tests de coagulation doivent donc être surveillés chez les patients traités par un antagoniste de la vitamine K (voir rubrique 4.4).

Médicaments dont on sait qu'ils allongent l'espace QT

La lévofloxacine, à l'instar des autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec précaution chez les patients qui reçoivent des médicaments dont on sait qu'ils allongent l'espace QT (p. ex. antiarythmiques de classe IA ou III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques) (voir rubrique 4.4 Allongement de l'intervalle QT).

Autres informations pertinentes

Au cours d'une étude d'interactions pharmacocinétiques, l'administration de lévofloxacine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la théophylline (qui est un substrat d'investigation pour le CYP1A2), ce qui indique que la lévofloxacine n'est pas un inhibiteur du CYP1A2.

Autres formes d'interactions

Repas

Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée avec la nourriture. La lévofloxacine peut donc s'administrer indépendamment de la prise d'aliments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de 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). Néanmoins, en l'absence de données chez l'être humain et étant donné que des données expérimentales suggèrent que la lévofloxacine induit un risque d'atteinte du cartilage des articulations porteuses des organismes en croissance, 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 mais d'autres fluoroquinolones sont excrétées dans le lait maternel. En l'absence de données chez l'être humain et étant donné que des données expérimentales suggèrent que la lévofloxacine induit un risque d'atteinte du cartilage des articulations porteuses des organismes en croissance, la lévofloxacine ne doit pas être utilisée chez les femmes allaitantes (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Fertilité

La lévofloxacine n'a pas altéré la fécondité ni les performances reproductrices chez le rat.

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

La lévofloxacine a une influence mineure ou modérée sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Certains effets indésirables (p. ex. étourdissements/vertige, somnolence, troubles visuels) peuvent altérer la capacité du patient de se concentrer et de réagir et constituent dès lors un risque dans les situations où cette capacité est particulièrement importante (p. ex. conduite d'un véhicule ou utilisation de machines).

4.8 Effets indésirables

Les renseignements repris ci-dessous se fondent sur les données d'études cliniques ayant porté sur plus de 8300 patients, ainsi que sur la large expérience accumulée depuis la mise sur le marché.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 à < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Infection fongique, y compris une infection à Candida Résistance du pathogène		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie Eosinophilie	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 Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4)	Hyperglycémie (voir rubrique 4.4)
Affections psychiatriques*	Insomnie	Anxiété État confusionnel Nervosité	Réactions psychotiques (s'accompagnant p. ex. d'hallucinations, de paranoïa) Dépression	Affections psychotiques s'accompagnant d'un comportement autodestructeur, y compris des idées suicidaires ou une

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 à < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			Agitation Rêves anormaux Cauchemars Délire	tentative de suicide (voir rubrique 4.4), Manie
Affections du système nerveux*	Céphalées Étourdissements	Somnolence Tremblements Dysgueusie	Convulsions (voir rubriques 4.3 et 4.4) Paresthésies Diminution de la mémoire	Neuropathie périphérique sensorielle (voir rubrique 4.4) Neuropathie périphérique sensorimotrice (voir rubrique 4.4) Parosmie, y compris une anosmie Dyskinésie Affection extrapyramidale Agueusie Syncope Hypertension intracrânienne bénigne, Myoclonies
Affections oculaires*			Troubles visuels tels qu'une vision floue (voir rubrique 4.4)	Perte de vision temporaire (voir rubrique 4.4), uvéite
Affections de l'oreille et du labyrinthe*		Vertiges	Acouphènes	Perte d'audition Troubles de l'audition
Affections cardiaques**			Tachycardie Palpitations	Tachycardie ventriculaire pouvant mener à un arrêt cardiaque Arythmies ventriculaires et torsades de pointes (effets principalement rapportés chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT), allongement de l'intervalle QT à

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 à < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				l'électrocardiogramme (voir rubriques 4.4 et 4.9)
Affections vasculaires**			Hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée		Bronchospasme Pneumopathie allergique
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Vomissements Nausées	Douleur abdominale Dyspepsie Flatulence Constipation		Diarrhée hémorragique pouvant très rarement indiquer une entérocolite, y compris une colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4) Pancréatite (voir rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ALT/AST, phosphatase alcaline, GGT)	Augmentation des taux sanguins de bilirubine		Ictère et lésions hépatiques sévères incluant des cas fatals s'accompagnant d'une insuffisance hépatique aiguë fatale, principalement chez des patients ayant des maladies sous-jacentes sévères (voir rubrique 4.4) Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané^b		Éruption cutanée Prurit Urticaire Hyperhidrose	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4), éruption fixe d'origine médicamenteuse	Nécrolyse épidermique toxique Syndrome de Stevens-Johnson Erythème polymorphe Réaction de photosensibilité (voir rubrique 4.4) Vascularite leucocytoclasique Stomatite, Hyperpigmentation

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 à < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques*		Arthralgies Myalgies	Affections tendineuses (voir rubriques 4.3 et 4.4), y compris une tendinite (p. ex. tendon d'Achille) Faiblesse musculaire pouvant être d'une importance particulière chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.4)	Rhabdomyolyse Rupture tendineuse (p. ex. tendon d'Achille) (voir rubriques 4.3 et 4.4) Rupture ligamentaire Rupture musculaire Arthrite
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation des taux sanguins de créatinine	Insuffisance rénale aiguë (p. ex. secondaire à une néphrite interstitielle)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration*		Asthénie	Pyrexie	Douleur (y compris une douleur dans le dos, le thorax et les extrémités)

^a Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peuvent parfois survenir dès l'administration de la première dose.

^b Des réactions cutanéomuqueuses peuvent parfois survenir 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).

Autres effets indésirables à avoir été associés à l'administration d'une fluoroquinolone :

- crises de porphyrie chez des patients atteints de cette maladie.

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:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet : www.notifierunefetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Selon les études de toxicité effectuées sur des animaux ou les études de pharmacologie clinique utilisant des doses supratherapeutiques, les signes les plus importants à craindre après un surdosage aigu de comprimés de lévofloxacine sont des symptômes qui touchent le système nerveux central, tels qu'une confusion, des étourdissements, une altération de la conscience et des crises de convulsions, ainsi qu'un allongement de l'espace QT ou des réactions gastro-intestinales de type nausées et érosions muqueuses.

Des effets au niveau du SNC, y compris un état confusionnel, des convulsions, des myoclonies, des hallucinations et des tremblements, ont été observés depuis la mise sur le marché du médicament.

Tout surdosage impose un traitement symptomatique. Une surveillance de l'ECG doit être instaurée, étant donné le risque d'allongement de l'espace QT. Des antiacides peuvent être utilisés pour protéger la muqueuse gastrique. L'hémodialyse, y compris la dialyse péritonéale et la DPAC, ne débarrasse pas l'organisme de la lévofloxacine de façon efficace. On ne connaît aucun antidote spécifique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens de type quinolone, fluoroquinolones, code ATC : J01 MA12

La lévofloxacine est un agent antibactérien synthétique de la classe des fluoroquinolones et est l'énantiomère S (-) du mélange racémique que constitue la substance active appelée ofloxacine.

Mécanisme d'action

En tant qu'agent antibactérien de la classe des fluoroquinolones, la lévofloxacine agit sur le complexe ADN- ADN gyrase et la topo-isomérase IV.

Relations PK/PD

L'intensité de l'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 est acquise et résulte d'un processus progressif de mutations des sites cibles des deux topo-isomérases de type II, l'ADN gyrase et la topo-isomérase IV. D'autres mécanismes de résistance tels que des mécanismes

d'imperméabilité membranaire (fréquents chez *Pseudomonas aeruginosa*) et des mécanismes d'efflux peuvent également modifier la sensibilité à la lévofloxacine.

On observe une résistance croisée entre la lévofloxacine et les autres fluoroquinolones. Le mécanisme d'action explique pourquoi on n'observe généralement pas de résistance croisée entre la lévofloxacine et les autres classes d'agents antibactériens.

Seuils des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen des antibiogrammes (EUCAST) pour la lévofloxacine et sont énumérés ci-dessous:

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

La prévalence des résistances peut varier dans l'espace et dans le temps pour certaines espèces, et il est souhaitable de s'informer des résistances locales, particulièrement lors du traitement des infections graves. Si nécessaire, on sollicitera l'avis d'un expert quand la prévalence locale des résistances est telle que l'utilité de l'agent apparaît douteuse, au moins pour certains types d'infections.

Espèces fréquemment sensibles

Bactéries aérobies Gram positives

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus sensible à la méthicilline

Staphylococcus saprophyticus

Streptocoques, groupes C et G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

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 dont la résistance acquise peut poser problème

Bactéries aérobies Gram positives

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline #
Staphylococcus spp coagulase négatif

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 présentant une résistance intrinsèque

Bactéries aérobies Gram positives

Enterococcus faecium

Il est très probable que les *S.aureus* résistants à la méthicilline présentent une co-résistance aux fluoroquinolones, y compris à la lévofloxacine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la lévofloxacine est rapidement et presque complètement absorbée, et elle atteint son pic de concentration plasmatique en 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue est de l'ordre de 99 à 100 %.

La nourriture exerce peu d'effet sur l'absorption de la lévofloxacine.

L'état d'équilibre est atteint dans les 48 heures suivant l'administration d'une dose de 500 mg une fois ou deux fois par jour.

Distribution

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

Le volume moyen de distribution de la lévofloxacine est d'environ 100 l après l'administration unique et répétée de doses de 500 mg, ce qui indique une large distribution dans les tissus corporels.

Pénétration dans les tissus et les liquides corporels

On a constaté que la lévofloxacine pénètre dans la muqueuse bronchique, le liquide épithélial, les macrophages alvéolaires, le tissu pulmonaire, la peau (liquide vésiculaire), le tissu prostatique et l'urine. Néanmoins, le passage de la lévofloxacine dans le liquide céphalo-rachidien est faible.

Biotransformation

La lévofloxacine est très faiblement métabolisée, en déméthyl-lévofloxacine et lévofloxacine N-oxyde. Ces métabolites représentent moins de 5 % de la dose excrétée dans l'urine. La lévofloxacine est stable sur le plan stéréochimique et elle ne subit pas d'inversion chirale.

Élimination

Après son administration orale ou intraveineuse, la lévofloxacine disparaît relativement lentement du plasma ($t_{1/2}$: 6 à 8 h). L'excrétion s'opère principalement par la voie rénale (> 85 % de la dose administrée).

Après l'administration d'une dose unique de 500 mg, la clairance corporelle totale apparente moyenne de la lévofloxacine était de 175 +/- 29,2 ml/min.

Comme on n'observe pas de grandes différences dans la pharmacocinétique de la lévofloxacine selon que l'administration est intraveineuse ou orale, ces deux voies sont probablement interchangeables.

Linéarité

La pharmacocinétique de la lévofloxacine est linéaire dans la fourchette allant de 50 à 1000 mg.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de la lévofloxacine est affectée par la présence d'une insuffisance rénale. En cas de réduction de la fonction rénale, l'élimination et la clairance diminuent, et les demi-vies d'élimination augmentent, et ce dans les proportions reprises dans le tableau ci-dessous :

Pharmacocinétique en cas d'insuffisance rénale après l'administration d'une dose orale unique de 500 mg

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20 à 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 sur le plan de la pharmacocinétique de la lévofloxacine selon que les sujets sont jeunes ou âgés, sauf en ce qui concerne la clairance de la créatinine.

Différences sexuelles

Une analyse distincte des sujets masculins et féminins n'a révélé que des différences sexuelles faibles à marginales sur le plan de la pharmacocinétique de la lévofloxacine. Rien n'indique que ces différences sexuelles présentent un intérêt clinique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration unique et répétée, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

La lévofloxacine n'entraînait aucune altération de la fécondité ou de la capacité de reproduction des rats et son seul effet sur le fœtus consistait en un retard de maturation lié à une toxicité pour la mère.

La lévofloxacine n'induisait pas de mutations génétiques dans des cellules de bactéries ou de mammifères, mais provoquait des aberrations chromosomiques dans des cellules pulmonaires de hamster chinois *in vitro*. Ces effets sont attribuables à l'inhibition de la topoisomérase II. Les tests réalisés *in vivo* (tests du micronoyau, d'échange de chromatides sœurs, de synthèse non programmée de l'ADN, de dominance létale) n'ont révélé aucun potentiel génotoxique.

Des études réalisées chez la souris ont montré que la lévofloxacine n'exerçait une activité phototoxique qu'à de très fortes doses. La lévofloxacine ne montrait aucun pouvoir génotoxique dans un test de photomutagenicité et réduisait même le développement de tumeurs au cours d'une étude de photocarcinogénicité.

Comme les autres fluoroquinolones, la lévofloxacine exerçait des effets sur le cartilage des rats et des chiens (apparition de boursoufflures et de cavités). Ces phénomènes étaient plus marqués chez les jeunes animaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cœur du comprimé :

Cellulose microcristalline (Avicel pH 101 et pH 112)
Crospovidone
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé :

Hydroxypropylcellulose
Macrogol 400
Macrogol 3350
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/Aluminium

Résumé des caractéristiques du produit

1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 14, 16, 50 et 200 comprimés par présentation.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Flacons en HDPE munis d'un bouchon en PP
50 et 500 comprimés par flacon.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Une barre de cassure permet d'adapter la dose chez les patients ayant une altération de la fonction rénale.

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

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Levofloxacin Viatrix 250 mg comprimés pelliculés (plaquette): BE338317
Levofloxacin Viatrix 250 mg comprimés pelliculés (flacon): BE338326

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

Date de première autorisation : 02 avril 2009
Date de renouvellement de l'autorisation : 06 octobre 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2024

Date d'approbation du texte : 09/2024