

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

## LEVOX® 500 mg Comprimé pelliculé sécable

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEVOX® 500mg Comprimé pelliculé sécable boîte de 5 et boîte de 10.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de LEVOX 500 mg contient 500 mg de lévofloxacine sous forme de lévofloxacine hémihydratée. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé oblong, pelliculé de couleur orange et sécable.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

LEVOX est indiqué chez les adultes pour le traitement des infections suivantes:

- Sinusites aiguës bactériennes.
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique.
- Pneumonies communautaires (en deuxième intention).

Pour les infections mentionnées ci-dessus, Levox ne doit être utilisé que lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés.

- Prostatites chroniques bactériennes.
  - Maladie du charbon : prophylaxie post-exposition et traitement curatif.
- Levox peut également être utilisé en relais d'un traitement intraveineux initial de lévofloxacine chez les patients ayant montré une amélioration de leur état. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

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

Les comprimés de LEVOX sont administrés une ou deux fois par jour. La posologie dépend du type et de la gravité de l'infection, et de la sensibilité du germe en cause.

Les comprimés de LEVOX peuvent également être utilisés en relais d'un traitement intraveineux initial de lévofloxacine chez les patients ayant

montré une amélioration de leur état; compte-tenu de la bioéquivalence des formes parentérale et orale, une même posologie peut être utilisée.

## **Posologie**

Les recommandations sur la posologie Levox sont les suivantes :

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

<b>Indication</b>	<b>Posologie quotidienne (selon la gravité)</b>	<b>Durée du traitement (selon la gravité)</b>
Sinusites aiguës bactériennes	500 mg une fois par jour	10 - 14 jours
Exacerbations aiguës de bronchite chronique	500 mg une fois par jour	7 - 10 jours
Pneumonies communautaires	500 mg une ou deux fois par jour	7 - 14 jours
Prostatites chroniques bactériennes	500 mg une fois par jour	28 jours
Maladie du charbon	500 mg une fois par jour	8 semaines

## **Populations particulières**

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

	<b>Posologie</b>		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
Clairance de la créatinine	Dose initiale : 250 mg	Dose initiale : 500 mg	Dose initiale : 500 mg
50 - 20 ml/min	puis : 125 mg/24 h	puis : 250 mg/24 h	puis : 250 mg/12 h
19 - 10 ml/min	puis : 125 mg/48 h	puis : 125 mg/24 h	puis : 125 mg/12 h
< 10 ml/min (y compris hémodialyse et DPCA) <sup>1</sup>	puis : 125 mg/48 h	puis : 125 mg/24 h	puis : 125 mg/24 h

<sup>1</sup> Aucune dose supplémentaire n'est nécessaire après hémodialyse ou dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire étant donné que la lévofloxacine n'est pas métabolisée significativement par le foie et est principalement excrétée par les reins.

### *Population âgée*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez la personne âgée, autre que celle dépendant de la fonction rénale (voir rubrique 4.4 « Tendinites et ruptures de tendons » et « Allongement de l'intervalle QT »).

### *Population pédiatrique*

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

### **Mode d'administration**

Les comprimés de LEVOX 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 adapter la dose. Les comprimés peuvent être pris pendant ou entre les repas. Les comprimés de LEVOX doivent être pris au moins deux heures avant ou après les sels de fer, les sels de zinc, les antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, ou la didanosine (seulement les formulations de didanosine avec des substances tampons contenant de l'aluminium ou du magnésium), et l'administration de sucralfate, étant donné la survenue possible d'une diminution de l'absorption (voir rubrique 4.5).

### **4.3. Contre-indications**

Les comprimés de lévofloxacine ne doivent pas être utilisés :

- chez les patients hypersensibles à la lévofloxacine ou à toute autre quinolone, ou à l'un des excipients
- chez les patients épileptiques,
- chez les patients ayant des antécédents de tendinopathies liées à l'administration de fluoroquinolones,
- chez les enfants ou les adolescents en période de croissance,
- pendant la grossesse,
- chez les femmes qui allaitent.

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

Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) possèdent souvent une co-résistance aux fluoroquinolones, dont la lévofloxacine. En conséquence, la lévofloxacine est déconseillée dans le traitement des infections à SARM connues ou suspectées à moins que les résultats bactériologiques n'aient confirmé la sensibilité de la bactérie à la lévofloxacine (et que les antibiotiques habituellement recommandés dans le traitement des infections à SARM soient jugés inappropriés).

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

La résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones - pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires - varie au sein de l'Union

Européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance de *E.coli* aux fluoroquinolones.

Maladie du charbon : L'utilisation chez l'Homme se base sur les données de sensibilité *in vitro* de *Bacillus anthracis*, sur les données expérimentales animales ainsi que sur des données limitées chez l'Homme. Le médecin en charge du traitement doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.

#### *Tendinites et ruptures de tendons*

Une tendinite peut survenir rarement. Elle concerne le plus souvent le tendon d'Achille et peut conduire à une rupture du tendon. Une tendinite et une rupture de tendon, parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures d'un traitement par lévofloxacine et ont été rapportées jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinite et de rupture de tendon est augmenté chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez les patients recevant des doses quotidiennes de 1 000 mg et chez les patients sous corticostéroïdes. La dose quotidienne doit être adaptée chez les patients âgés en fonction de la clairance de la créatinine. Une surveillance étroite de ces patients est donc nécessaire si la lévofloxacine leur est prescrite. Tous les patients doivent consulter leur médecin s'ils présentent des symptômes de tendinite. Si une tendinite est suspectée, le traitement par lévofloxacine doit être immédiatement interrompu, et un traitement approprié (par exemple une immobilisation) doit être initié sur le tendon atteint.

*Diarrhée associée à Clostridium difficile*  
Une diarrhée, en particulier si elle est sévère, persistante et/ou sanglante, pendant ou après le traitement par lévofloxacine (même plusieurs semaines après le traitement), peut être le signe d'une diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD). La sévérité de la DACD peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital, la forme la plus sévère étant la colite pseudomembraneuse.

Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée grave pendant ou après le traitement par lévofloxacine. Si une DACD est suspectée ou confirmée, la lévofloxacine doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré sans retard. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation clinique.

#### *Patients prédisposés aux crises convulsives*

Les quinolones peuvent abaisser le seuil épiléptogène et peuvent déclencher des crises convulsives. La lévofloxacine est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie et, comme les autres quinolones, doit être utilisée avec la plus grande prudence chez les patients prédisposés aux crises convulsives ou sous traitement concomitant par des substances actives abaissant le seuil épiléptogène, telles que la théophylline. En cas de crises convulsives, le traitement par lévofloxacine doit être interrompu.

#### *Patients présentant un déficit en G-6-phosphate déshydrogénase*

Les patients ayant un déficit latent ou avéré en glucose-6-phosphate déshydrogénase peuvent être sujets à des réactions hémolytiques lorsqu'ils sont traités par des quinolones. Par conséquent, si la lévofloxacine doit être utilisée chez ces patients, la survenue potentielle d'une hémolyse est à surveiller.

### *Insuffisants rénaux*

Étant donné que la lévofloxacine est excrétée principalement par les reins, la dose de LEVOX doit être adaptée chez les patients insuffisants rénaux

### *Réactions d'hypersensibilité*

La lévofloxacine peut provoquer des réactions d'hypersensibilité graves, potentiellement fatales (allant par exemple de l'angioœdème jusqu'au choc anaphylactique), occasionnellement dès la première prise

Les patients doivent arrêter immédiatement le traitement et contacter leur médecin ou un médecin urgentiste, qui prendra les mesures d'urgence appropriées.

### *Réactions bulleuses graves*

Des cas de réactions cutanées bulleuses sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées avec la lévofloxacine

Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin avant de continuer le traitement si surviennent des réactions au niveau de la peau et/ou des muqueuses.

### *Troubles de la glycémie*

Comme avec toutes les quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois hypoglycémie et hyperglycémie, ont été rapportés, généralement chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (par exemple glibenclamide) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée

### *Prévention de la photosensibilisation*

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées avec la lévofloxacine. Il est recommandé aux patients de ne pas s'exposer inutilement à une lumière solaire forte ou à des rayons UV artificiels (par exemple lampe à bronzer, solarium) pendant le traitement et dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement afin d'éviter une photosensibilisation.

### *Patients traités par antivitamines K*

Du fait d'une possible augmentation des résultats des tests de coagulation (PT/INR) et/ou de saignements chez les patients traités par lévofloxacine en association avec un antivitamine K (par exemple, la warfarine), les tests de coagulation doivent être surveillés lorsque ces médicaments sont administrés en même temps.

### *Réactions psychotiques*

Des réactions psychotiques ont été rapportées chez des patients recevant des quinolones, dont la lévofloxacine. Dans de très rares cas, elles ont conduit à des pensées suicidaires et des actes d'auto-agression, parfois après seulement une seule prise de lévofloxacine. Dans le cas où le patient développe ces réactions, la lévofloxacine doit être arrêtée et des mesures appropriées doivent être mises en place. La prudence est recommandée si la lévofloxacine doit être utilisée chez des patients psychotiques ou chez des patients ayant des antécédents psychiatriques.

### *Allongement de l'intervalle QT*

La prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, chez des patients présentant des facteurs de risques connus pour allonger l'intervalle QT tels que, par exemple :

- un syndrome du QT long congénital,
- un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques),
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie),
- des pathologies cardiaques (par exemple, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une bradycardie).

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QTc. Par conséquent, la prudence est recommandée lors d'un traitement par fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, dans ces populations.

#### *Neuropathie périphérique*

Des neuropathies périphériques sensitives et sensitivo-motrices ont été rapportées chez des patients recevant des fluoroquinolones, dont la lévofloxacine. Elles peuvent survenir rapidement. La lévofloxacine doit être arrêtée si le patient présente des symptômes de neuropathie afin de prévenir l'évolution vers une atteinte irréversible.

#### *Troubles hépatobiliaires*

Des cas de nécrose hépatique pouvant conduire à une insuffisance hépatique mortelle ont été rapportés avec la lévofloxacine, principalement chez des patients ayant des maladies sévères sous-jacentes, par exemple une septicémie. Les patients doivent être informés d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin si des signes et des symptômes d'atteintes hépatiques apparaissent tels qu'une anorexie, un ictère, des urines foncées, un prurit ou des douleurs abdominales.

#### *Exacerbation d'une myasthénie*

Les fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, ont une activité de blocage neuromusculaire et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les patients atteints de myasthénie. Des effets indésirables graves, notamment des décès et le recours à une assistance respiratoire, rapportés depuis la mise sur le marché des fluoroquinolones ont été associés à leur utilisation chez des patients atteints de myasthénie. La lévofloxacine est déconseillée chez les patients ayant des antécédents connus de myasthénie.

#### *Troubles de la vision*

En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement

#### *Infections secondaires*

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

#### *Interférence avec les examens biologiques*

Chez les patients traités par lévofloxacine, la recherche d'opiacés dans les urines peut donner des résultats faussement positifs. Il peut être nécessaire

de confirmer la présence d'opiacés par une méthode de détection plus spécifique.

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

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

##### ***Effets d'autres médicaments sur LEVOX***

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

L'absorption de la lévofloxacine est significativement réduite lorsque des sels de fer, ou des antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, ou la didanosine (seulement les formulations de didanosine avec des substances tampons contenant de l'aluminium ou du magnésium) sont administrés en même temps que les comprimés de LEVOX. L'administration concomitante de fluoroquinolones avec des multivitamines contenant du zinc semble réduire leur absorption orale. Il est recommandé que les préparations contenant des cations divalents ou trivalents, tels que les sels de fer, les sels de zinc, ou les antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, ou la didanosine (seulement les formulations de didanosine avec des substances tampons contenant de l'aluminium ou du magnésium) ne soient pas administrés dans les 2 heures avant ou après l'administration des comprimés de Levox. Les sels de calcium ont un effet minime sur l'absorption orale de la lévofloxacine.

*Sucralfate*

La biodisponibilité des comprimés de Levox est significativement réduite lorsque ceux-ci sont administrés en même temps que le sucralfate. Si le patient doit recevoir en même temps du sucralfate et du LEVOX, il est préférable d'administrer le sucralfate 2 heures après l'administration du comprimé de LEVOX.

*Théophylline, fenbufène ou médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens comparables*

Aucune interaction pharmacocinétique de la lévofloxacine avec la théophylline n'a été trouvée dans une étude clinique. Cependant, un abaissement notable du seuil épileptogène peut survenir lorsque des quinolones sont administrées en même temps que la théophylline, des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène.

Les concentrations de lévofloxacine étaient d'environ 13 % supérieures en présence de fenbufène que lorsqu'elle était administrée seule.

*Probénécide et cimétidine*

Le probénécide et la cimétidine ont eu un effet statistiquement significatif sur l'élimination de la lévofloxacine. La clairance rénale de la lévofloxacine était diminuée en présence de cimétidine (24 %) ou de probénécide (34 %). Ceci s'explique par le fait que ces deux médicaments sont capables de bloquer la sécrétion tubulaire rénale de la lévofloxacine. Toutefois, aux doses

testées dans l'étude, les différences statistiquement significatives des paramètres cinétiques n'ont probablement pas de pertinence clinique. Il faut être prudent lorsque la lévofloxacine est co-administrée avec des médicaments qui affectent la sécrétion tubulaire rénale, tels que le probénécide et la cimétidine, en particulier chez les patients insuffisants rénaux.

#### *Autres informations pertinentes*

Les études de pharmacologie clinique ont montré que la pharmacocinétique de la lévofloxacine n'était pas significativement affectée d'un point de vue clinique lorsqu'elle était administrée en même temps que les médicaments suivants : carbonate de calcium, digoxine, glibenclamide, ranitidine.

### **Effets de LEVOX sur d'autres médicaments**

#### *Ciclosporine*

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

#### *Antivitamines K*

Une augmentation des résultats des tests de coagulation (PT/INR) et/ou des saignements, qui peuvent être sévères, ont été rapportés chez les patients traités par lévofloxacine en association avec un antivitamine K (par exemple, la warfarine). En conséquence, les tests de coagulation doivent être surveillés chez les patients traités par les antivitamines K.

#### *Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT*

La lévofloxacine, comme d'autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) (voir rubrique 4.4 Allongement de l'intervalle QT).

#### *Autres informations pertinentes*

Dans une étude d'interactions pharmacocinétiques, la lévofloxacine n'affectait pas la pharmacocinétique de la théophylline (qui est un substrat test pour le CYP1A2), indiquant que la lévofloxacine n'est pas un inhibiteur du CYP1A2.

### **Autres formes d'interactions**

#### *Alimentation*

Il n'existe pas d'interaction cliniquement significative avec les aliments. Les comprimés de LEVOX peuvent donc être administrés sans tenir compte de l'alimentation.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la lévofloxacine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction



Cependant, en l'absence de donnée chez l'Homme et en raison d'un risque de lésion du cartilage des articulations portantes de l'organisme en croissance par les fluoroquinolones suggéré par les données expérimentales, la lévofloxacine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte

### **Allaitement**

LEVOX est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de la lévofloxacine dans le lait maternel ; cependant d'autres fluoroquinolones sont excrétées dans le lait maternel. En l'absence de donnée chez l'Homme et en raison d'un risque de lésion du cartilage des articulations portantes de l'organisme en croissance par les fluoroquinolones suggéré par les données expérimentales, la lévofloxacine ne doit pas être utilisée chez les femmes qui allaitent.

### **Fertilité**

La lévofloxacine n'a pas perturbé la fertilité ou les performances de reproduction chez les rats.

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

Certains effets indésirables (par exemple, les étourdissements/vertiges, la somnolence, les troubles visuels) peuvent altérer la capacité du patient à se concentrer et à réagir, et ainsi peuvent constituer un risque dans les situations où ces capacités sont d'une importance particulière (par exemple, la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

### **4.8. Effets indésirables**

Les informations présentées ci-dessous sont basées sur les données d'études cliniques menées sur plus de 8 300 patients et sur une l'expérience étendue acquise depuis la mise sur le marché.

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 ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )	Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$ )	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<b>Infections et infestations</b>		Infections fongiques dont infections à Candida Résistance du pathogène		
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Leucopénie Éosinophilie	Thrombopénie Neutropénie	Pancytopénie Agranulocytose Anémie hémolytique

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent (≥ 1/100 à &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquent (≥ 1/1 000 à &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/10 000 à &lt; 1/1 000)</b>	<b>Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</b>
<b>Affections du système immunitaire</b>			Angioœdème Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)	Choc anaphylactique <sup>a</sup> Choc anaphylactoïde <sup>a</sup> (voir rubrique 4.4)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Anorexie	Hypoglycémie en particulier chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.4)	Hyperglycémie Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4)
<b>Affections psychiatriques</b>	Insomnie	Anxiété État confusionnel Nervosité	Réactions psychotiques (par exemple hallucinations, paranoïa) Dépression Agitation Rêves anormaux Cauchemars	Troubles psychotiques avec comportements d'auto-agression, notamment idées suicidaires ou tentatives de suicide (voir rubrique 4.4)
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées Sensations vertigineuses	Somnolence Tremblements Dysgueusie	Convulsions (voir rubriques 4.3 et 4.4) Paresthésies	Neuropathie sensitive périphérique (voir rubrique 4.4) Neuropathie sensitivomotrice périphérique (voir rubrique 4.4) Parosmie dont anosmie Dyskinésie Trouble extrapyramidal Agueusie Syncope Hypertension intra-crânienne bénigne
<b>Affections oculaires</b>			Troubles de la vision tels que vision floue (voir rubrique 4.4)	Perte de vision transitoire (voir rubrique 4.4)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		Vertiges	Acouphènes	Perte de l'audition Altération de l'audition
<b>Affections cardiaques</b>			Tachycardie, Palpitations	Tachycardie ventriculaire qui peut entraîner un arrêt cardiaque Arythmie ventriculaire et torsade de pointes (rapportées principalement chez les patients ayant des facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT), allongement de l'intervalle QT confirmé à l'électrocardiogramme (voir rubriques 4.4 et 4.9)
<b>Affections vasculaires</b>			Hypotension	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Dyspnée		Bronchospasme Pneumopathie allergique
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhée Vomissements Nausées	Douleurs abdominales Dyspepsie Flatulences Constipation		Diarrhée - hémorragique qui dans de très rares cas peut être évocatrice d'une entérocolite, notamment d'une colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4) Pancréatite
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Élévation des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT, phosphatases alcalines, Gamma GT)	Élévation de la bilirubine sanguine		Ictère et atteinte hépatique sévère, dont des cas fatals d'insuffisance hépatique aiguë, principalement chez les patients atteints de maladies sous-jacentes graves (voir rubrique 4.4) Hépatite

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané<sup>b</sup></b>		Eruption cutanée Prurit Urticaire Hyperhydrose		Nécrolyse épidermique toxique Syndrome de Stevens-Johnson Érythème polymorphe Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4) Vascularite leucocytoclasique Stomatite
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Arthralgies Myalgies	Affections des tendons (voir rubriques 4.3 et 4.4) notamment tendinites (par exemple du tendon d'Achille) Faiblesse musculaire pouvant être d'une importance particulière chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.4)	Rhabdomyolyse Ruptures de tendon (par exemple du tendon d'Achille) (voir rubriques 4.3 et 4.4) Rupture ligamentaire Rupture musculaire Arthrites
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Augmentation de la créatininémie	Insuffisance rénale aiguë (par exemple, pour cause de néphrite interstitielle)	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Asthénie	Fièvre	Douleurs (notamment douleurs dans le dos, la poitrine et les extrémités)

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

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

Les autres effets indésirables qui ont été associés à l'administration de fluoroquinolones sont notamment :

- des crises de porphyrie chez les patients atteints de porphyrie

#### **4.9. Surdosage**

D'après les études de toxicité chez les animaux ou les études de pharmacologie clinique réalisées à des doses supra-thérapeutiques, les signes les plus importants attendus à la suite d'un surdosage aigu de LEVOX comprimés sont des troubles du système nerveux central (SNC), tels qu'une confusion, des sensations vertigineuses, des troubles de la conscience, et des crises convulsives, un allongement de l'intervalle QT, ainsi que des réactions gastro-intestinales telles que des nausées et des érosions des muqueuses.

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

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en œuvre. Une surveillance de l'ECG doit être effectuée en raison d'un possible allongement de l'intervalle QT. Des antiacides peuvent être utilisés pour protéger la muqueuse gastrique. L'hémodialyse, notamment la dialyse péritonéale et la DPCA, ne sont pas efficaces pour éliminer la lévofloxacine de l'organisme. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

#### **Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques de la famille des quinolones, fluoroquinolones, code ATC : J01MA12**

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

#### *Mécanisme d'action*

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

#### *Relations PK/PD*

L'activité bactéricide de la lévofloxacine dépend du rapport entre la concentration sérique maximale (C<sub>max</sub>) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) ou du rapport entre l'aire sous la courbe (AUC), et la CMI.

#### *Mécanisme de résistance*

La résistance à la lévofloxacine s'acquiert par étapes successives par mutations des sites cibles des deux types de topoisomérases de type II, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. D'autres mécanismes de résistance tels que des mécanismes d'imperméabilité membranaire (fréquents chez *Pseudomonas aeruginosa*) et des mécanismes d'efflux peuvent également affecter la sensibilité à la lévofloxacine.

Une résistance croisée entre la lévofloxacine et d'autres fluoroquinolones est observée. Du fait du mécanisme d'action, il n'existe généralement pas de résistance croisée entre la lévofloxacine et les autres classes d'antibactériens.

#### *Concentrations critiques*

Les concentrations critiques recommandées par l'EUCAST pour la lévofloxacine, séparant les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et les souches de sensibilité intermédiaire des souches résistantes sont présentées dans le tableau ci-dessous (mg/L).

Concentrations critiques de l'EUCAST pour la lévofloxacine (version 2.0, 01-01-2012) :

<b>Pathogène</b>	<b>Sensible</b>	<b>Résistant</b>
Entérobactéries	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L

<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤ 1 mg/L	> 1 mg/L
Concentrations critiques non liées à l'espèce <sup>4</sup>	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L
<p>1. Les concentrations critiques définies pour la lévofloxacine correspondent aux fortes doses.</p> <p>2. Une résistance de faible niveau aux fluoroquinolones (CMI pour la ciprofloxacine de 0,12 à 0,5 mg/L) peut apparaître, mais il n'y a pas de preuve que cette résistance ait une importance clinique dans les infections respiratoires dues à <i>H. influenzae</i>.</p> <p>3. Les souches ayant des CMI supérieures aux concentrations critiques S sont très rares ou non encore signalées. Les tests d'identification et de sensibilité antimicrobienne de ces isolats doivent être répétés et si le résultat est confirmé, l'isolat doit être envoyé à un laboratoire de référence. Ils doivent être considérés comme résistants jusqu'à la confirmation de la réponse clinique pour les isolats identifiés avec une CMI supérieure à l'actuelle concentration critique R.</p> <p>4. Les concentrations critiques correspondent à des doses orale ou intraveineuse de 500 mg x 1 à 500 mg x 2.</p>		

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

## **ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES**

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

*Bacillus anthracis*

*Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

*Staphylococcus saprophyticus*

Streptocoques, groupes C et G

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

### **Bactéries aérobies à Gram négatif**

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus para-influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

### **Bactéries anaérobies**

*Peptostreptococcus*

### **Autres**

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Chlamydia trachomatis*

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma hominis*

*Ureaplasma urealyticum*

## **ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES**

### **(RESISTANCE ACQUISE \$ 10%)**

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

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline<sup>#</sup>

*Staphylococcus spp* à coagulase négative

#### **Bactéries aérobies à Gram négatif**

*Acinetobacter baumannii*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

#### **Bactéries anaérobies**

*Bacteroides fragilis*

## **ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES**

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

*Enterococcus faecium*

<sup>#</sup> Les *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) possèdent souvent une co-résistance aux fluoroquinolones, dont la lévofloxacine.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

La lévofloxacine administrée par voie orale est rapidement et presque entièrement absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales obtenues en 1 - 2 h. La biodisponibilité absolue est de 99 à 100 %.

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

Les conditions de l'état d'équilibre sont atteintes en 48 heures après administration de 500 mg une ou deux fois par jour.

### **Distribution**

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

Le volume moyen de distribution de la lévofloxacine est d'environ 100 L après des doses uniques et répétées de 500 mg, indiquant une large distribution dans les tissus de l'organisme.

## **Pénétration dans les tissus et les liquides de l'organisme**

Il a été montré que la lévofloxaciné pénètre dans la muqueuse bronchique, dans le liquide épithélial, les macrophages alvéolaires, le tissu pulmonaire, la peau (liquide des vésicules), le tissu prostatique et les urines. En revanche, le passage de la lévofloxaciné dans le liquide céphalo-rachidien est faible.

## **Biotransformation**

La lévofloxaciné est très peu métabolisée, ses métabolites étant la déméthyl-lévofloxaciné et la lévofloxaciné N-oxyde. Ces métabolites représentent moins de 5 % de la dose et sont excrétés dans les urines. La lévofloxaciné est stéréochimiquement stable et ne subit pas d'inversion chirale.

## **Élimination**

Après administration orale ou intraveineuse, la lévofloxaciné est éliminée du plasma relativement lentement ( $t_{1/2}$  : 6 - 8 h). L'excrétion est essentiellement rénale (> 85 % de la dose administrée).

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

Il n'y a pas de différence majeure entre la pharmacocinétique de la lévofloxaciné après administration intraveineuse ou orale, suggérant que les voies orale et intraveineuse sont interchangeables.

## **Linéarité**

La lévofloxaciné suit une pharmacocinétique linéaire pour les doses allant de 50 à 1 000 mg.

## **Populations particulières**

### *Sujets insuffisants rénaux*

La pharmacocinétique de la lévofloxaciné est affectée par l'insuffisance rénale. Lorsque la fonction rénale diminue, l'élimination et la clairance rénale sont réduites et les demi-vies d'élimination augmentent comme le montre le tableau ci-dessous :

Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal après une prise orale unique de 500 mg

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

### *Personnes âgées*

Il n'existe pas de différences significatives entre la pharmacocinétique de la lévofloxaciné chez le sujet jeune et chez le sujet âgé, à l'exception des différences liées à la clairance de la créatinine.



### *Différences liées au sexe*

Une analyse séparée pour des sujets masculins et féminins a montré des différences, petites à marginales, selon le sexe de la pharmacocinétique de la lévofloxacine. Il n'y a aucune preuve que ces différences liées au sexe aient une signification clinique.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en dose unique, en administrations répétées, de cancérogénèse et de toxicité des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

La lévofloxacine n'a pas provoqué d'altération de la fécondité ou de la performance de reproduction chez les rats, et son seul effet sur les fœtus était un retard de maturation résultant de la toxicité pour la mère.

La lévofloxacine n'a pas induit de mutations génétiques sur les cellules bactériennes ou de mammifère mais a induit des aberrations chromosomiques dans des cellules pulmonaires de hamster chinois in vitro. Ces effets peuvent être imputés à l'inhibition de la topoisomérase II. Les essais in vivo (micronucleus, échange de chromatides sœurs, synthèse non programmée d'ADN, dominant létal) n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique.

Des études sur la souris ont montré une activité phototoxique de la lévofloxacine seulement avec des doses très élevées. La lévofloxacine n'a montré aucun potentiel génotoxique dans un essai de photomutagénicité, et elle réduisait le développement tumoral dans une étude de photocarcinogénèse.

Comme les autres fluoroquinolones, la lévofloxacine présentait des effets sur le cartilage (formation de vésicules et de cavités) chez les rats et les chiens. Ces résultats étaient plus marqués chez les jeunes animaux.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Excipients**

AVICEL PH 102  
CROSPVIDONE  
HYDROXYPROPYLCELLULOSE  
OPADRY ORANGE OY-S-33016  
OXYDE DE FER JAUNE  
STEARATE DE MAGNESIUM

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet

### **6.3. Durée de conservation**

24 mois

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

Pas de précautions particulières de conservation.

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

5 ou 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC TRANSPARENT/PE/PVDC/Aluminium)

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

Pas de précautions particulières

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

#### **Les laboratoires ADWYA**

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa -Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :

[adwya@adwya.com.tn](mailto:adwya@adwya.com.tn)

### **8. NUMERO D'AUTORISATION SUR LE MARCHE**

9044112 levox 500 mg comprimé pelliculé boîte de 10

9044111 levox 500 mg comprimé pelliculé boîte de 05

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

Levox® 500mg comprimé pelliculé sécable boîte de 5 et boîte de 10

Date d'Obtention d'AMM : 05/02/2013

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

Février 2018

### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet

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

Sans objet

### **13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Tableau A

**El Khansa ENNOUICHI KEFI**  
**Pharmacien responsable technique**