

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**LEVOFLOXACINE KABI 5 mg/ml, solution pour perfusion.**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévofloxacine ..... 5,000 mg  
Sous forme de lévofloxacine hémihydratée ..... 5,125 mg

Pour 1 ml de solution.

50 ml de solution pour perfusion contiennent 250 mg de lévofloxacine.

100 ml de solution pour perfusion contiennent 500 mg de lévofloxacine.

Excipient(s) à effet notoire : sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

LEVOFLOXACINE KABI est indiqué chez les adultes dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Pneumonies communautaires.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous.

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

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

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

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

LEVOFLOXACINE KABI 5 mg/ml, solution pour perfusion est administré en perfusion intraveineuse lente, 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. Le traitement initial par voie intraveineuse peut être suivi par un traitement per os par LEVOFLOXACINE KABI 5 mg/ml, solution pour perfusion selon une présentation orale appropriée, conformément au RCP des comprimés pelliculés et si cela est considéré justifié pour le patient. Compte tenu de la bioéquivalence des formes parentérale et orale, une même posologie peut être utilisée.

## **Posologie**

Les recommandations sur la posologie de LEVOFLOXACINE KABI 5 mg/ml, solution pour perfusion sont les suivantes :

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

| Indications  | Posologie quotidienne (selon la gravité) | Durée totale du traitement <sup>1</sup> (selon la gravité) |
|--|--|--|
| <i>Pneumonies communautaires</i>                     | 500 mg une ou deux fois par jour         | 7 - 14 jours   |
| Pyélonéphrites                                       | 500 mg une fois par jour                 | 7 - 10 jours   |
| Infections urinaires compliquées                     | 500 mg une fois par jour                 | 7 - 14 jours   |
| Prostatites chroniques bactériennes                  | 500 mg une fois par jour                 | 28 jours   |
| Infections compliquées de la peau et des tissus mous | 500 mg une ou deux fois par jour         | 7 - 14 jours   |
| Maladie du charbon                                   | 500 mg une fois par jour                 | 8 semaines   |

<sup>1</sup> La durée du traitement inclut le traitement par voie intraveineuse suivi du traitement par voie orale. La durée du traitement par voie intraveineuse avant le relais par voie orale dépend du contexte clinique, mais est normalement de 2 à 4 jours.

### Populations particulières

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

|  | Posologie              |                        |                        |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|
|  | 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

LEVOFLOXACINE KABI 5 mg/ml, solution pour perfusion est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents en période de croissance (voir rubrique 4.3).

## **Mode d'administration**

LEVOFLOXACINE KABI 5 mg/ml, solution pour perfusion ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse lente ; il est administré une ou deux fois par jour. La durée de la perfusion doit être d'au moins 30 minutes pour le dosage 250 mg ou 60 minutes pour le dosage 500 mg de LEVOFLOXACINE KABI 5 mg/ml, solution pour perfusion (voir rubrique 4.4).

Pour les incompatibilités voir rubrique 6.2, et pour la compatibilité avec les autres solutions pour perfusion voir rubrique 6.6.

### 4.3. Contre-indications

Lévofloxacine solution pour perfusion ne doit pas être utilisée :

- En cas d'hypersensibilité à la lévofloxacine, ou à un produit de la famille des quinolones, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- chez les patients hypersensibles à la lévofloxacine ou à toute autre quinolone, ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1,
- chez les patients épileptiques,
- chez les patients ayant des antécédents de 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 pénicilline (SARM) possèdent souvent une co-résistance aux fluoroquinolones, dont la lévofloxacine. En conséquence, la lévofloxacine est déconseillée dans le traitement des infections à SARM connues ou suspectées à moins que les résultats bactériologiques n'aient confirmé la sensibilité de la bactérie à la lévofloxacine (et que les antibiotiques habituellement recommandés dans le traitement des infections à SARM soient jugés inappropriés).

La résistance d'*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.

#### Durée de perfusion

La durée de perfusion recommandée d'au moins 30 minutes pour le dosage 250 mg ou 60 minutes pour le dosage 500 mg de LEVOFLOXACINE KABI 5 mg/ml, solution pour perfusion, doit être respectée. Avec l'ofloxacine, il est connu qu'une tachycardie et une baisse transitoire de la tension artérielle puissent survenir pendant la perfusion. Dans de rares cas, un collapsus circulatoire peut survenir à la suite d'une baisse importante de la tension artérielle. S'il semble survenir une baisse de la tension artérielle pendant la perfusion de lévofloxacine (isomère lévogyre de l'ofloxacine), la perfusion doit être immédiatement interrompue.

#### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium par dose administrée. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ».

#### 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 1000 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 (voir rubrique 4.2). 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 (voir rubriques 4.3 et 4.8).

#### 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 (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée grave pendant ou après le traitement par 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 épileptogène et peuvent déclencher des crises convulsives. La lévofloxacine est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie (voir rubrique 4.3) et, comme les autres quinolones, doit être utilisée avec la plus grande prudence chez les patients prédisposés aux crises convulsives ou sous traitement concomitant par des substances actives abaissant le seuil épileptogène, telles que la théophylline (voir rubrique 4.5). En cas de crises convulsives (voir rubrique 4.8), le traitement par lévofloxacine doit être interrompu.

#### Patients présentant un déficit en 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 LEVOFLOXACINE KABI doit être adaptée chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

#### 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 (voir rubrique 4.8). 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 (voir rubrique 4.8). 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 (voir rubrique 4.8).

#### Prévention de la photosensibilisation

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées avec la lévofloxacine (voir rubrique 4.8). Il est recommandé aux patients de ne pas s'exposer inutilement à une lumière solaire forte ou à des rayons UV artificiels (par exemple lampe à bronzer, solarium) pendant le traitement et dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement afin d'éviter une photosensibilisation.

#### Patients traités par 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 (voir rubrique 4.5).

#### Réactions psychotiques

Des réactions psychotiques ont été rapportées chez des patients recevant des quinolones, dont la lévofloxacine. Dans de très rares cas, elles ont conduit à des pensées suicidaires et des actes d'auto-agression, parfois après seulement une seule prise de lévofloxacine (voir rubrique 4.8). 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 d'allongement de l'intervalle QT tels que, par exemple :

- un syndrome du QT long congénital,
- un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les antiarythmiques de 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. (Voir rubriques 4.2 Personnes âgées, 4.5, 4.8 et 4.9).

#### Anévrisme aortique et dissection aortique

Les études épidémiologiques font état d'une augmentation du risque d'anévrisme aortique et de dissection aortique après la prise de fluoroquinolones, en particulier chez les personnes âgées.

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation soignée du rapport bénéfice/risque et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie anévrismale, ou chez les patients ayant reçu un diagnostic d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique préexistant, ou présentant d'autres facteurs de risque ou affections prédisposant à l'anévrisme aortique et à la dissection aortique (par exemple, le syndrome de Marfan, le syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, l'artérite de Takayasu, l'artérite à cellules géantes, la maladie de Behçet, l'hypertension, une athérosclérose connue).

En cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, il doit être recommandé aux patients de contacter immédiatement un service d'urgences médicales.

#### 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 (voir rubrique 4.8). 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 (voir rubrique 4.8). 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 (voir rubriques 4.7 et 4.8).

#### 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 LEVOFLOXACINE KABI**

##### 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 LEVOFLOXACINE KABI 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 (voir rubrique 4.4).

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

La lévofloxacine, comme d'autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les antiarythmiques de

classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) (voir rubrique 4.4 Allongement de l'intervalle QT).

#### **Autres informations pertinentes**

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

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

#### **Grossesse**

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la lévofloxacine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

Cependant, en l'absence de donnée chez l'Homme et en raison d'un risque de lésion du cartilage des articulations portantes de l'organisme en croissance par les fluoroquinolones suggéré par les données expérimentales, la lévofloxacine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte (voir rubriques 4.3 et 5.3).

#### **Allaitement**

LEVOFLOXACINE KABI est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de la lévofloxacine dans le lait maternel ; cependant d'autres fluoroquinolones sont excrétées dans le lait maternel. En l'absence de donnée chez l'Homme et en raison d'un risque de lésion du cartilage des articulations portantes de l'organisme en croissance par les fluoroquinolones suggéré par les données expérimentales, la lévofloxacine ne doit pas être utilisée chez les femmes qui allaitent (voir rubriques 4.3 et 5.3).

#### **Fertilité**

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

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

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

### **4.8. Effets indésirables**

Les informations présentées ci-dessous sont basées sur 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 présentées ci-dessous sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

| Classe de systèmes d'organes | Fréquent<br>( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ ) | Peu fréquent<br>( $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$ )                         | Rare<br>( $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$ ) | Fréquence indéterminée<br>(ne peut être estimée sur la base des données disponibles) |
|------------------------------|---|---|---|--|
| Infections et infestations   |   | Infections fongiques dont infections à Candida, Résistance du pathogène |   |  |

| Classe de systèmes d'organes                                  | Fréquent<br>/100 à < 1/10)            | Peu fréquent<br>(≥ 1/1 000 à < 1/100)  | Rare<br>(≥ 1/10 000 à < 1/1 000)   | à<br>Fréquence indéterminée<br>(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)   |
|---|---------------------------------------|--|--|---|
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>    |                                       | Leucopénie, Éosinophilie               | Thrombopénie, Neutropénie  | Pancytopénie, Agranulocytose, Anémie hémolytique  |
| <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<br>Sensations vertigineuses | Somnolence, Tremblements<br>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<br>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>                                 | Phlébite                              |  | Hypotension  |   |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> |                                       | Dyspnée                                |  | Bronchospasme , Pneumopathie allergique   |



| Classe de systèmes d'organes                                     | Fréquent<br>(/100 à < 1/10)   | Peu fréquent<br>(≥ 1/1 000 à < 1/100)                      | Rare<br>(≥ 1/10 000 à < 1/1 000)  | à | Fréquence indéterminée<br>(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)  |
|--|---|--|---|---|---|
| <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 |
| <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>   | Réaction au site de perfusion (douleur, rougeur)                                | Asthénie   | Fièvre  |   | Douleurs (notamment douleurs dans le dos, la poitrine et les extrémités)  |

<sup>a</sup> Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peuvent parfois survenir dès la première dose.

<sup>b</sup> Les réactions cutanéomuqueuses 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.

#### **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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## 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 LEVOFLOXACINE KABI sont des troubles du système nerveux central (SNC) tels qu'une confusion, des sensations vertigineuses, des troubles de la conscience, des crises convulsives et un allongement de l'intervalle QT.

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. 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 : ANTIBIOTIQUE DE LA FAMILLE DES QUINOLONES GROUPE FLUOROQUINOLONES, code ATC : J01MA12.**

La lévofloxacine est un antibiotique de synthèse à large spectre de la classe des fluoroquinolones. Elle est l'énantiomère S (-) de la substance active 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) :

| Pathogène                                    | Sensible | Résistant |
|--|----------|-----------|
| 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> <sup>1</sup> | ≤ 2 mg/L | > 2 mg/L  |
| Streptococcus 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  |

| Pathogène  | Sensible | Résistant |
|--|----------|-----------|
| 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

*Chlamydia pneumoniae*  
*Chlamydia 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 #

*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*

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

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

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

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

### Distribution

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

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

Pénétration dans les tissus et les liquides de l'organisme

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

### Biotransformation

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

### Élimination

Après administration orale ou intraveineuse, la lévofloxacine 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 lévofloxacine 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 lévofloxacine après administration intraveineuse ou orale, suggérant que les voies orale et intraveineuse sont interchangeables.

## Linéarité

La lévofloxacine suit une pharmacocinétique linéaire pour les doses allant de 50 à 1000 mg.

## Populations particulières

### Sujets insuffisants rénaux

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

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

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

### Personnes âgées

Il n'existe pas de différences significatives entre la pharmacocinétique de la lévofloxacine 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 photomutagenicité, et elle réduisait le développement tumoral dans une étude de photocarcinogénèse.

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

Ne pas mélanger avec l'héparine ou les solutions alcalines.

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

### **6.3. Durée de conservation**

Pour les flacons :

3 ans.

Pour les poches :

2 ans pour la poche de 100 ml.

18 mois pour la poche de 50 ml.

Après première ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

Après dilution : la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 3 heures à température ambiante.

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

Pour les flacons

A conserver dans l'emballage extérieur.

Pour les poches

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, dilution et première ouverture, voir la rubrique 6.3.

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

Flacon (PEBD) de 100 ml, rempli à 50 ml ; boîte de 1, 10, 20 ou 25.

Flacon (PEBD) de 100 ml, rempli à 100 ml ; boîte de 1, 10, 20 ou 25.

Poche Freeflex (polypropylène/SIS- polypropylène /Styrène éthylène butadiène) de 100 ml remplie à 50 ml ; boîte de 10 ou 20.

Poche Freeflex (polypropylène/SIS- polypropylène /Styrène éthylène butadiène) de 100 ml remplie à 100 ml ; boîte de 10 ou 20.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Cette solution est compatible avec les solutions injectables suivantes:

- solution de chlorure de sodium à 0,9%,
- solution de glucose à 5%,
- solution glucose-ringer à 2,5%,
- solution d'acides aminés.

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**

**FRESENIUS KABI FRANCE**

5 PLACE DU MARIVEL

92316 SEVRES

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 577 928 7 9 : 50 ml en flacon (PEBD) ; boîte de 1.
- 34009 579 378 4 3 : 50 ml en flacon (PEBD) ; boîte de 10.
- 34009 550 554 3 3 : 50 ml en flacon (PEBD), boîte de 20.
- 34009 577 929 3 0 : 50 ml en flacon (PEBD) ; boîte de 25.
- 34009 579 379 0 4 : 100 ml en flacon (PEBD) ; boîte de 10.
- 34009 577 930 1 2 : 100 ml en flacon (PEBD) ; boîte de 1.

- 34009 550 554 4 0 : 100 ml en flacon (PEBD), boîte de 20.
- 34009 577 931 8 0 : 100 ml en flacon (PEBD) ; boîte de 25.
- 34009 580 575 4 0 : 50 ml en poche Freeflex (polypropylène/SIS- polypropylène / Styrène éthylène butadiène) suremballée ; boîte de 10.
- 34009 580 576 0 1 : 100 ml en poche Freeflex (polypropylène/SIS- polypropylène / Styrène éthylène butadiène) suremballée ; boîte de 10.
- 34009 580 577 7 9 : 50 ml en poche Freeflex (polypropylène/SIS- polypropylène / Styrène éthylène butadiène) suremballée ; boîte de 20.
- 34009 580 578 3 0 : 100 ml en poche Freeflex (polypropylène/SIS- polypropylène / Styrène éthylène butadiène) suremballée ; boîte de 20.

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

Date de première autorisation : 28 juillet 2010.

Date de dernier renouvellement : 25 mai 2018.

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

26 décembre 2018.

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

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

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

Réservé à l'usage hospitalier.