

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

1. Dénomination du médicament:

1.1 Nom du produit:

FLOXYPREME-500 (Comprimés de Lévofoxacine USP 500 mg)

2. Composition qualitative et quantitative:

Chaque comprimé pelliculé contient:

Lévofoxacine USP (sous forme d'hémihydrate) équivalent à la lévofoxacine 500 mg

Excipients q.s.

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. La Forme pharmaceutique:

Comprimé pelliculé de couleur jaune.

4. LES DONNÉES CLINIQUES:

4.1 INDICATIONS THERAPEUTIQUES:

Les comprimés de lévofoxacine sont indiqués chez l'adulte pour le traitement des infections suivantes:

- Sinusite bactérienne aiguë
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique
- Pneumonie communautaire
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Pour les infections mentionnées ci-dessus les comprimés de lévofoxacine devraient être utilisés seulement quand il est jugé inapproprié d'utiliser des agents antibactériens qui sont couramment recommandés pour le traitement initial de ces infections.

- Pyélonéphrite et infections urinaires compliquées
- Prostatite bactérienne chronique
- Cystite simple
- Inhalation d'Anthrax: prophylaxie post-exposition et traitement curatif

Les comprimés de lévofloxaciné peuvent également être utilisés pour compléter un traitement chez les patients qui ont montré une amélioration lors du traitement initial par lévofloxaciné intraveineuse.

Il convient de prendre en compte les recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:

Comme prescrit pour votre médecin.

Adultes: Les comprimés de lévofloxaciné sont administrés pour le traitement des infections sensibles à la dose habituelle de 250 ou 500 mg une ou deux fois par jour ou selon les instructions du médecin. La posologie dépend du type et de la gravité de l'infection et de la sensibilité de l'agent pathogène présumé responsable. Les doses doivent être réduites chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance de la fonction hépatique: Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire car la lévofloxaciné n'est pas métabolisée de manière significative par le foie et est principalement excrétée par les reins.

Population âgée: Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées, autre que celui imposé par la prise en compte de la fonction rénale.

Population pédiatrique: La lévofloxaciné est contre-indiquée chez les enfants et les adolescents en croissance.

Mode d'administration:

Les comprimés de lévofloxaciné doivent être avalés sans être écrasés et avec une quantité suffisante de liquide. Les comprimés peuvent être pris pendant les repas ou entre les repas. Les comprimés de lévofloxaciné 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, de l'aluminium, ou de la 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.

MÉDICAMENTS SUR ORDONNANCE SEULEMENT

4.3 CONTRE-INDICATION:

Les comprimés de lévofloxaciné ne doivent pas être utilisés:

- Chez les patients présentant une hypersensibilité à la lévofloxaciné ou d'autres quinolones ou à l'un des excipients de la formulation.
- Chez les patients souffrant d'épilepsie,
- Chez les patients ayant des antécédents de troubles tendineux liés à l'administration des fluoroquinolones,
- Chez les enfants ou adolescents en pleine croissance,
- Pendant la grossesse,
- Chez les femmes qui allaitent.

4.4 MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI:

Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM):

Les *S. aureus* résistants à la méthicilline sont très susceptibles de présenter une co-résistance aux fluoroquinolones, y compris la lévofloxacin. Par conséquent, la lévofloxacin n'est pas recommandée pour le traitement des infections connues ou suspectées à SARM, à moins que les résultats de laboratoire n'aient confirmé la sensibilité de l'organisme à la lévofloxacin (et que les agents antibactériens couramment recommandés pour le traitement des infections à SARM soient considérés comme inappropriés). La lévofloxacin peut être utilisée dans le traitement de la sinusite bactérienne aiguë et de l'exacerbation aiguë de la bronchite chronique lorsque ces infections ont été correctement diagnostiquées.

Les patients présentant un déficit en G-6- phosphate déshydrogénase:

Les patients présentant des défauts latents ou réels de l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase peuvent être sujets à des réactions hémolytiques lorsqu'ils sont traités par des antibactériens de type quinolone. Par conséquent, si la lévofloxacin doit être utilisée chez ces patients, la survenue éventuelle d'une hémolyse doit être surveillée.

Patients présentant une insuffisance rénale:

La lévofloxacin étant principalement excrétée par les reins, la dose de lévofloxacin en comprimés doit être adaptée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Réactions d'hypersensibilité:

La lévofloxacin peut provoquer des réactions d'hypersensibilité graves, potentiellement mortelles (par exemple de l'œdème de Quincke au choc anaphylactique), occasionnellement après la dose initiale. Les patients doivent interrompre immédiatement le traitement et contacter leur médecin ou un médecin urgentiste, qui mettra en place les mesures d'urgence appropriées.

Réactions bulleuses sévères:

Des cas de réactions cutanées bulleuses sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés avec la lévofloxacin. Il convient de conseiller aux patients de contacter immédiatement leur médecin avant de poursuivre le traitement en cas de réactions cutanées et/ou muqueuses.

Dysglycémie:

Comme avec toutes les quinolones, des perturbations de la glycémie, incluant à la fois des hypoglycémies et des hyperglycémies ont été rapportées, généralement chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant avec un agent hypoglycémiant oral (par exemple, le glibenclamide) ou avec de l'insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, une surveillance attentive de la glycémie est recommandée.

4.5 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS:

Effet d'autres médicaments sur la lévofoxacine

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

L'absorption de la lévofoxacine est significativement réduite lorsque des sels de fer, ou 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 de façon concomitante avec les comprimés de lévofoxacine. L'administration concomitante de fluoroquinolones et de multi-vitamines contenant du zinc semble réduire leur absorption orale. Il est recommandé de ne pas prendre de préparations contenant des cations divalents ou trivalents telles que des sels de fer, des sels de zinc ou 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) 2 heures avant ou après l'administration de Levofloxacin Comprimés. Les sels de calcium ont un effet minime sur l'absorption orale de la lévofoxacine.

Sucralfate:

La biodisponibilité des comprimés de lévofoxacine est significativement réduite lorsqu'ils sont administrés en même temps que le sucralfate. Si le patient doit recevoir à la fois du sucralfate et des comprimés de lévofoxacine, il est préférable d'administrer le sucralfate 2 heures après l'administration des comprimés de lévofoxacine.

Théophylline, fenbufen ou anti-inflammatoires non stéroïdiens similaires:

Aucune interaction pharmacocinétique de la lévofoxacine avec la théophylline n'a été mise en évidence dans une étude clinique.

Cependant, un abaissement prononcé du seuil de convulsions cérébrales peut se produire lorsque les quinolones sont administrées en même temps que la théophylline, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'autres agents qui abaissent le seuil de convulsions. Les concentrations de lévofoxacine étaient environ 13 % plus élevées en présence de fenbufen 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 lévofoxacine. La clairance rénale de la lévofoxacine a été réduite par la cimétidine (24 %) et le probénécide (34 %). Ceci est dû au fait que ces deux médicaments sont capables de bloquer la sécrétion tubulaire rénale de la lévofoxacine. Cependant, aux doses testées dans l'étude, les différences cinétiques statistiquement significatives ne sont pas susceptibles d'avoir une pertinence clinique.

Il convient d'être prudent lorsque la lévofoxacine 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.

Effet de la lévofoxacine sur d'autres médicaments:

Ciclosporine:

La demi-vie de la ciclosporine a été augmentée de 33 % en cas de coadministration avec la lévofoxacine.

Antagonistes de la vitamine K:

Une augmentation des tests de coagulation (PT/INR) et/ou des saignements, pouvant être graves, ont été rapportés chez des patients traités par la lévofoxacine en association avec un antagoniste de la vitamine K (par exemple la warfarine). Les tests de coagulation doivent donc être surveillés chez les patients traités par des antagonistes de la vitamine K.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT:

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

4.6 FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:

La lévofloxacin ne doit pas être utilisée pendant la grossesse et l'allaitement.

4.7 EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE ET À UTILISER DES MACHINES:

Certains effets indésirables (étourdissements / vertiges, somnolence, troubles visuels) peuvent nuire à la capacité du patient à se concentrer et à réagir, et peuvent donc constituer un risque dans les situations où ses facultés sont de première importance. Les patients doivent être très prudents en conduisant ou en faisant des activités qui exigent de la vigilance.

4.8 EFFETS INDÉSIRABLES:

Insomnie, céphalées, vertiges, diarrhée, vomissements, nausées et l'élévation des enzymes hépatiques (ASAT / ALAT, la phosphatase alcaline, GGT)

4.9 SURDOSAGE ET TRAITEMENT DE L'INTOXICATION:

Les surdosages de lévofloxacin entraînent des symptômes du système nerveux central tels que confusion, vertiges, troubles de la conscience et crises convulsives, augmentation de l'intervalle QT ainsi que des réactions gastro-intestinales telles que nausées et érosions des muqueuses. Des effets sur le SNC, notamment un état de confusion, des convulsions, des hallucinations et des tremblements, ont été observés après la commercialisation du produit. En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en place. Une surveillance ECG doit être effectuée, en raison de la possibilité d'un allongement de l'intervalle QT. Des antiacides peuvent être utilisés pour protéger la muqueuse gastrique. L'hémodialyse, y compris la dialyse péritonéale et la DPCA, ne sont pas efficaces pour éliminer la lévofloxacin de l'organisme. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES:

5.1 Propriétés pharmacodynamiques:

La lévofloxacin est un agent antibactérien synthétique de la classe des fluoroquinolones et est l'énantiomère S (-) de la substance active racémique ofloxacin.

Mécanisme d'action

En tant qu'agent antibactérien fluoroquinolone, la lévofloxacin agit sur le complexe ADN-ADN-gyrase et la topoisomérase IV.

Relation PK/PD

Le degré de l'activité bactéricide de la lévofloxacin dépend du rapport entre la concentration maximale dans le sérum (C_{max}) et la concentration maximale dans le sérum (C_{max}) ou de l'aire sous la courbe (AUC) et la concentration minimale inhibitrice minimale (CMI).

Mécanisme de résistance

La résistance à la lévofloxacin s'acquiert par un processus progressif par des mutations des sites cibles dans les deux topoisomérases de type II, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. D'autres mécanismes de résistance, tels que les barrières de perméation (fréquentes chez *Pseudomonas aeruginosa*) et les mécanismes d'efflux, peuvent également influencer sur la sensibilité à la lévofloxacin.

Une résistance croisée entre la lévofloxacin et d'autres fluoroquinolones est observée. En raison du mécanisme d'action, il n'existe généralement pas de résistance croisée entre la lévofloxacin et d'autres classes d'agents antibactériens.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques:

Absorption

La lévofloxacin administrée par voie orale est rapidement et presque complètement absorbée, les concentrations plasmatiques maximales étant obtenues en 1 à 2 h. La biodisponibilité absolue est de 99 - 100 %. Les aliments ont peu d'effet sur l'absorption de la lévofloxacin. L'état d'équilibre est atteint dans les 48 heures suivant un schéma posologique de 500 mg une ou deux fois par jour.

Distribution

Environ 30 à 40 % de la lévofloxacin est liée aux protéines sériques.

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

Pénétration dans les tissus et les fluides corporels:

Il a été démontré que la lévofloxacin pénètre dans la muqueuse bronchique, le liquide de revêtement épithélial, les macrophages alvéolaires, le tissu pulmonaire, la peau (liquide vésiculaire), le tissu prostatique et l'urine. Cependant, la lévofloxacin a une faible pénétration dans le liquide céphalo-rachidien.

Biotransformation

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

Elimination

Après administration orale et intraveineuse de la lévofloxacin, celle-ci est éliminée relativement lentement du plasma ($t_{1/2}$: 6 - 8 h). L'excrétion se fait principalement par voie rénale (> 85 % de la dose administrée). La clairance corporelle totale apparente moyenne de la lévofloxacin après une dose unique de 500 mg était de 175 +/-29,2 ml/min.

Il n'y a pas de différences majeures dans la pharmacocinétique de la lévofloxacin après administration intraveineuse et orale, ce qui suggère que les voies orale et intraveineuse sont interchangeables.

Linéarité

La lévofloxacin obéit à une pharmacocinétique linéaire sur une gamme de 50 à 1000 mg.

Populations particulières

Sujets présentant une insuffisance rénale

La pharmacocinétique de la lévofloxacin est affectée par l'insuffisance rénale. Avec la diminution de la fonction rénale, l'élimination et la clairance sont diminuées, et les demi-vies d'élimination augmentent comme le montre le tableau ci-dessous:

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

Cl _{cr} [ml/min]	< 20	20 - 49	50 - 80
Cl _R [ml/min]	13	26	57
t _{1/2} [h]	35	27	9

Sujets âgés

Il n'y a pas de différences significatives dans la pharmacocinétique de la lévofloxacin entre les sujets jeunes et les sujets âgés, à l'exception de celles associées aux différences de clairance de la créatinine.

Différences entre les sexes

Des analyses séparées pour les sujets masculins et féminins ont montré des différences faibles à marginales entre les sexes dans la pharmacocinétique de la lévofloxacin. Il n'y a pas de preuve que ces différences entre les sexes soient pertinentes sur le plan clinique.

5.3 Données de sécurité précliniques:

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles de toxicité à dose unique, de toxicité à dose répétée, de potentiel cancérigène et de toxicité pour la reproduction et le développement.

La lévofoxacine n'a provoqué aucune altération de la fertilité ou des performances de reproduction chez le rat et son seul effet sur les fœtus a été un retard de maturation résultant de la toxicité maternelle.

La lévofoxacine n'a pas induit de mutations génétiques dans les cellules bactériennes ou de mammifères mais a induit des aberrations chromosomiques dans les cellules pulmonaires de hamster chinois in vitro. Ces effets peuvent être attribués à l'inhibition de la topoisomérase II. Les tests in vivo (micronoyaux, échange de chromatides sœurs, synthèse d'ADN non programmée, tests de létalité dominante) n'ont pas montré de potentiel génotoxique.

Des études chez la souris ont montré que la lévofoxacine n'avait une activité phototoxique qu'à des doses très élevées. La lévofoxacine n'a pas montré de potentiel génotoxique dans un test de photomutagenicité, et elle a réduit le développement tumoral dans une étude de photocarcinogénicité.

Comme d'autres fluoroquinolones, la lévofoxacine a montré des effets sur le cartilage (boursoufflures et cavités) chez le rat et le chien. Ces effets étaient plus marqués chez les jeunes animaux.

6. Données Pharmaceutiques :

6.1 Liste des excipients:

Cellulose microcristalline BP
Povidone (K-30) BP
Eau purifiée BP
Crospovidone USP-NF
Lauryl sulfate de sodium BP
Dioxyde de silicium colloïdal BP
Stéarate de magnésium BP
Film de matériaux de revêtement- Jaune IH
Chlorure de méthylène USP-NF
Alcool isopropylique BP
Propylène glycol BP

6.2 Incompatibilités:

Non applicable.

6.3 Durée de conservation:

36 Mois

6.4 Précautions particulières de conservation:

Stocker en-dessous de 30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

Gardez les médicaments hors de la portée des enfants

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Blister de 1 x 10's / 3 x 10's / 10 x 10 Comprimés

6.6 Précaution particulière d'élimination:

Pas d'exigences particulières.

Tout produit ou déchet médicament non utilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

SUPREME PHARMA HEALTHCARE PVT. LTD.

211, Sagar Avenue, S.V. Road, Andheri (West), Mumbai,

Maharashtra, India - 400058.

(T): +91-2261412000

(F): +91- 2261412022

8. Numéros d'autorisation de Mise sur le Marché:

9. Date de première autorisation / renouvellement de l'autorisation :

10. Date de révision du texte :
