

# Leflumar<sup>®</sup>

## Lévofoxacine 500 mg

## Lévofoxacine 750 mg

### Comprimés Pelliculés

FABRIQUÉ EN ARGENTINE

Vente sur ordonnance

#### Formulation

Chaque comprimé pelliculé de LEFLUMAX<sup>®</sup> 500 mg contient: Lévofoxacine hémihydrate 512,46 mg l (équivalent à 500 mg de lévofoxacine). Excipients: polyvinylpyrrolidone K30 30,00 mg, cellulose microcristalline 33,54 mg, croscarmellose sodique 15,00 mg, stéarate de magnésium 9,00 mg, Opadry II 85F 28751 17,94 mg; oxyde de fer rouge 0,06 mg.

Chaque comprimé pelliculé de LEFLUMAX<sup>®</sup> 750 mg contient: Lévofoxacine hémihydrate 768,60 mg (équivalent à 750 mg de lévofoxacine). Excipients: polyvinylpyrrolidone K30 50,00 mg, cellulose microcristalline 116,40 mg; croscarmellose sodique 50,00 mg, stéarate de magnésium 15,00 mg; Opadry II 85F 28751 29,91 mg; oxyde de fer rouge 0,09 mg.

#### Action thérapeutique

Antibiotique à large spectre, actif contre un large spectre de germes Gram positifs et Gram négatifs, aérobie et anaérobie. Le champ d'action s'étend à des microorganismes atypiques tels que la Chlamydia pneumoniae et la Mycoplasma pneumoniae.

**ATC CODE:** J01MA12

#### Indications

Infections du tractus respiratoire supérieur et inférieur, chez des patients âgés de plus de 18 ans, des infections légères, modérées ou sévères dues à des microorganismes susceptibles, telles que: sinusite maxillaire aiguë par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Moraxella catarrhalis*; aggravation bactérienne aiguë de la bronchite chronique par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* ou *Moraxella catarrhalis*; pneumonie nosocomiale par *Staphylococcus aureus* *meli-S*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*; il doit être utilisé comme un traitement concomitant selon les indications hospitalières, et lorsque la *Pseudomonas aeruginosa* devient un pathogène déterminant ou soupçonné, il est recommandé un traitement combiné avec un anti-pseudomone beta-lactamique; pneumonie contractée dans une communauté provoquée par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (y compris les couches de germes résistantes à la pénicilline, CIM de la pénicilline pas inférieure à 2 µg/mL), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ou *Mycoplasma pneumoniae*; infections sévères de la peau et des parties molles par *Staphylococcus aureus* *meli-S*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* ou *Proteus mirabilis*; infections sans complications (légères à modérées) de la peau et des parties molles, y compris les abcès, la cellulite, furoncles, impétigo, pyodermie, infections sur blessures, par *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes*; prostatite chronique bactérienne par *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* ou *Staphylococcus epidermidis*; infections compliquées (légères à modérées) du tractus urinaire par *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, ou *Pseudomonas aeruginosa*; pyélonéphrite aiguë (légère à modérée) par *Escherichia coli*; infections sans complications (légères à modérées) du tractus urinaire par *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ou *Staphylococcus saprophyticus*; infections intra-abdominales légères et localisées, par un antibiotique efficace contre anaérobies; bactériémie/septicémie chez des patientes souffrant de la pneumonie ou des infections des voies urinaires, non seulement en tant que traitement empirique mais chez les patients infectés par germes qui se sont montrés sensibles à la lévofoxacine, lors du manque d'efficacité d'autres antimicrobiens à spectre plus réduit.

#### Caractéristiques pharmacologiques

##### Pharmacodynamie

La Lévofoxacine est un agent antimicrobien appartenant au groupe des quinolones. L'activité antibactérienne de l'ofloxacine repose notamment sur l'isomère Levo. Le mécanisme d'action de la lévofoxacine et celui d'autres quinolones comporte l'inhibition de l'ADN gyrase (Topo isomérase II à action bactéricide), une enzyme nécessaire à la duplication, transcription, réparation et recombinaison de l'ADN. L'isomère Levo produit plus d'unions de l'hydrogène et par conséquent il forme des complexes plus stables avec l'ADN gyrase dans l'isomère Dextro. Microbiologiquement, l'isomère Levo produit une activité antibactérienne de 25 à 40 fois supérieure à celle de l'isomère Dextro. Les quinolones inhibent rapidement et notamment la synthèse de l'ADN des bactéries.

##### Pharmacocinétique

**Absorption:** La Lévofoxacine présente une absorption rapide et complète après son administration par voie orale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après une ou deux heures après la prise de la dose orale. La biodisponibilité absolue après une dose orale de 500 mg de Lévofoxacine est d'environ de 99 %. Aucun effet clinique significatif des aliments sur l'absorption de la Lévofoxacine n'a été rapporté. Par conséquent, la lévofoxacine peut être administrée pendant les repas.

La pharmacocinétique de la lévofoxacine est linéaire et prédictible après l'administration des doses orales uniques ou multiples. Après les doses orales uniques de 250 à 1000 mg de Lévofoxacine, les concentrations plasmatiques augmenteront en proportion selon la dose. Les niveaux stables se rejoignent dans les 48 heures après l'administration de 500 mg, une ou deux fois par jour. Les concentrations plasmatiques maximales les plus stables d'environ 5,7 et 0,5 µg/mL ont été atteintes après l'administration des doses orales multiples une fois par jour, ou bien d'à peu près 7,8 et 3,0 µg/mL après les doses orales multiples administrées deux fois par jour.

**Distribution:** Le volume de distribution moyen de la Lévofoxacine est en général entre 89 et 112 litres après les doses uniques et multiples de 500 mg ce qui indique une large distribution dans les tissus corporels. Sur un rang cliniquement important des concentrations de lévofoxacine dans sérum / plasma (1 à 10 mg/dl), le principe actif se joint à peu près entre 24 et 38 % à toutes les protéines du sérum chez toutes les espèces étudiées. Chez des humains, la Lévofoxacine se joint principalement à l'albumine sérique. L'union du principe aux protéines sériques est indépendante de la concentration de Lévofoxacine.

**Métabolisme et élimination:** La Lévofoxacine est stable dans le plasma et l'urine et ne se convertit pas métaboliquement en son énantiomère, la Dextrofoxacine. La Lévofoxacine se métabolise d'une manière très limitée chez des humains et est principalement excrétée comme principe actif sans subir des transformations par l'urine.

Après l'administration orale, environ 87 % d'une dose administrée a été récupéré comme principe actif sans subir de transformations dans l'urine dans les 48 heures, tandis que moins de 4 % de la dose a été récupérée dans les selles après 72 heures. Moins de 5 % d'une dose administrée a été récupérée dans l'urine sous forme de métabolites desméthyl et N-oxyde, les seuls métabolites identifiés chez les humains. Ces métabolites ayant une très faible activité pharmacologique, la durée de vie moyenne d'élimination complète dans le plasma de la Lévofoxacine est de 6 à 8 heures environ après l'administration des doses uniques ou multiples du principe actif. La clearance corporelle totale moyenne et la clearance rénale sont atteintes après 6 à 8 heures de la prise d'une dose unique ou multiple de lévofoxacine.

La clearance corporelle totale moyenne est comprise entre 144 et 226 mL/min et la clearance rénale entre 96 y 142 mL/min, respectivement, après 6 à 8 heures de la prise d'une dose unique ou multiple de lévofoxacine

Une clearance rénale supérieure au niveau de filtration glomérulaire indiquera que la sécrétion tubulaire de la Lévofoxacine se produit en même temps que la filtration glomérulaire. L'administration concomitante avec de la cimétilidine ou de la probénécide produit une réduction de 24 à 36 % environ de la clearance rénale de Lévofoxacine, ce qui indique que la sécrétion de Lévofoxacine se produit au niveau du tube proximal rénal.

##### Posologie et Mode d'administration

La dose habituelle pour un adulte est de 500 mg (1 comprimé pelliculé) à 750 mg toutes les 24 heures.

L'antibiotique peut être administré à tout moment de la journée, l'ingestion de repas n'altérant pas son absorption.

#### Avertissements et Précautions

Utiliser avec précaution chez les patients ayant une prédisposition à des crises convulsives (lésions préexistantes du Système nerveux central, ou lors d'un traitement concomitant avec le Fenbutol ou certains principes actifs anti-inflammatoires non-stéroïdes de la même famille, ou bien avec certains principes réduisant le seuil de crises convulsives cérébrales (par ex., théophylline). En cas de doute d'une coïte pseudomembraneuse, interrompre le traitement et le remplacer par un autre plus convenable. En cas de tendinite, interrompre le traitement et le remplacer par un autre plus convenable (par ex. immobiliser).

Chez les patients en traitement avec des quinolones, comme la Cirpofloxacine, Lévofoxacine, moxifloxacine ou ofloxacine, une rupture du tendon d'Achille est survenue, et quelques cas ont dû subir des chirurgies ou ont souffert d'une incapacité prolongée. Les rapports de la surveillance médicale post-marketing indiquent que ce risque s'accroît chez des patients ayant été traités ou qui sont encore traités avec des corticostéroïdes, en particulier chez l'adulte âgé de plus de 65 ans. Il faudra interrompre l'administration du médicament si des symptômes indiquant une tendinite (douleur ou inflammation) ou bien la rupture du tendon sont survenus. Les patients devront rester au repos et éviter la pratique d'exercices physiques jusqu'au dépistage de la tendinite ou bien une rupture du tendon. Cette rupture peut avoir lieu 48 hs après le début du traitement avec les principes actifs de référence, et jusqu'à la fin du traitement.

Les patients âgés de plus de 65 ans ont un risque majeur d'une apparition de troubles sévères aux tendons, y compris leur rupture, lors d'un traitement avec les quinolones de référence. Ce risque s'avère plus grave chez les patients ayant été traités ou qui sont traités avec des corticostéroïdes. Normalement, la rupture se produit au niveau du tendon d'Achille, des tendons de la main ou de l'épaule, pouvant se produire pendant le traitement ou bien quelques mois plus tard, après la fin du traitement antibiotique. Les patients devront être avertis de cet effet non désiré, et il faudra leur prescrire l'interdiction du traitement si des symptômes susmentionnés sont survenus. Ils devront aussi le signaler à leur praticien.

Quelques cas de réactions sévères voire fatales d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques ont été rapportés (après la première dose ou des doses multiples), dans ces cas il faudra interrompre immédiatement le traitement lors de la survenue du premier signe et en prendre les mesures. Le patient devra rester dument hydraté. Dans le cas des patients ayant une insuffisance rénale, il faudra un ajustement de la dose et éviter toute exposition au soleil ou à des rayonnements UV artificiels. L'utilisation de ce médicament, pour des traitements prolongés, pourra provoquer des surinfections. Il faudra prendre des précautions chez les malades ayant une insuffisance rénale aigüe ou qui présentent de la glucose-6-phosphate déshydrogénase. Il est recommandable une surveillance stricte des malades diabétiques en traitement concomitant avec un médicament hypoglycémiant oral ou avec de l'insuline, quelques cas de troubles de glycémie ont été rapportés. Il faudra être attentif à l'utilisation des machines et des outils.

Si les symptômes persistent ou si un nouveau symptôme est survenu, signalez-le immédiatement à votre médecin.

Si vous prenez d'autres médicaments, pendant que vous êtes enceinte ou en période d'allaitement, vous devez le signaler à votre médecin avant de prendre ce médicament.

#### Effets indésirables

Effets secondaires: **Fréquents:** nausées, diarrhée, croissance des enzymes hépatiques. Occasionnels: prurit, rash, anorexie, vomissements, douleur abdominale, dyspepsie, céphalée, vertige, somnolence, insomnie, augmentation de la bilirubine et de la créatinine sérique, éosinophilie, leucopénie, asthénie, surcroissance des champignons et prolifération de microorganismes résistants. **Rares:** urticaire, bronchospasme/dyspnée, diarrhée sanglante, dépression, anxiété, réactions psychologiques, paresthésie, peur, fatigue, confusion, convulsion, tachycardie, hypertension, arthralgie, myalgie, troubles aux tendons, tendinite, neutropénie, thrombocytopénie. **Très rares:** angioedème, hypotension, choc anaphylactique, photosensibilisation; hypoglycémie, notamment chez les patients diabétiques; hypoesthésie, altération de la vue et de l'ouïe, altération du goût et de l'odorat; choc (anaphylactique/anaphylactoïde); rupture du tendon (par ex. tendon d'Achille), faiblesse musculaire (plus sévère chez les malades à de myasthénie grave); réactions hépatiques: hépatite, défaillance rénale aigüe; agranulocytose; pneumonie allergique, fièvre, symptômes extrapyramidaux et d'autres troubles de coordination musculaire, vasculite due à l'hypersensibilité, attaques de portrie chez les malades souffrant de cette pathologie. **Cas rares:** éruptions bulleuses sévères (Syndrome de Stevens Johnson), nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) et érythème exsudatif multiforme, allongement de l'intervalle QT, rhabdomyolyse, anémie hémolytique, pancypoténie. Quelques cas de EEG anormale ont été rapportés, encéphalopathies, vasodilatation, défaillance multiorganique, *Torsades de pointes*, croissance de la période de prothrombine et dysphonie.

#### Interactions

La Théophylline, le Fenbutol ou certains produits anti-inflammatoires non-stéroïdes de la même famille, Probénécide et cimétilidine. Ciclosporine. Antagonistes de la vitamine K - warfarin. Principes actifs antidiabétiques. L'absorption des comprimés se voit altérée par les sels de fer, les antiacides contenant magnésium ou aluminium et le suralate. Quelques résultats faux-négatifs pourraient être rapportés lors d'un dépistage bactériologique de la tuberculose.

#### Contre-indications

Hypersensibilité à la lévofoxacine, à d'autres quinolones ou à des excipients de ce médicament; épilepsie; des antécédents au tendon d'Achille avec l'administration de fluor quinolones; enfants et adolescents; grossesse ou allaitement.

#### Grossesse et Allaitement

Ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse ou l'allaitement.

#### Utilisation en Pédiatrie

Contre-indiqué pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

#### Surdosage

En cas de surdosage accidentel, veuillez vous adresser immédiatement votre médecin ou téléphoner à un centre de toxicologie.

#### Présentation

LEFLUMAX<sup>®</sup> 500 mg: Emballage contenant 7 comprimés pelliculés.  
LEFLUMAX<sup>®</sup> 750 mg: Emballage contenant 5 comprimés pelliculés.

#### Information pour le patient

Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament. La Lévofoxacine est disponible sous ordonnance médicale pour le traitement de processus infectieux par quelques bactéries.

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire. Consultez votre praticien si les symptômes ne s'améliorent pas ou s'ils s'aggravent. Évitez de boire de l'alcool en excès lors de la prise d'antibiotiques.

Si vous avez des calculs rénaux, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si les symptômes persistent, signalez-le à votre médecin.

Si vous avez oublié une prise du médicament, vous pouvez la prendre rapidement, mais rappelez-vous que vous devez attendre 24 hs pour la prise de la dose suivante. Ne jamais prendre une double dose.

#### Conservation et stockage:

Conservés à une température inférieure à 30 °C dans le conditionnement d'origine. **CONSERVÉS CE ET TOUS LES MÉDICAMENTS HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Médicament autorisé par le Ministère de la Santé - Certificat N° 53.094  
Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809,  
Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.  
Fabriqué à Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines,  
Pcia de Buenos Aires, Argentina.

Révisé: Mars/2008

000000-00 1-sm-g

Laboratorio  
**ELEA PHOENIX**