ANSM - Mis à jour le : 23/01/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEVOFLOXACINE BIOGARAN 500 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévofloxacine..... 500 mg
Sous forme de lévofloxacine hémihydratée
Pour un comprimé pelliculé sécable.
Excipient à effet notoire : lactose.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.
Comprimé ovale, biconvexe, rose, avec une barre de sécabilité sur une face et gravé « L » sur l'autre face.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

- pyélonéphrites aiguës et infections compliquées des voies urinaires (voir rubrique 4.4) ;
- prostatites chroniques bactériennes ;
- maladie du charbon : prophylaxie post-exposition et traitement curatif (voir rubrique 4.4).

Pour les infections mentionnées ci-dessous, LEVOFLOXACINE BIOGARAN doit être utilisé uniquement lorsque les autres antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés.

- Sinusites aiguës bactériennes ;
- exacerbations aiguës de broncho-pneumopathie chronique obstructive, y compris bronchite chronique ;
- pneumonies communautaires ;

- infections compliquées de la peau et des tissus mous ;
- cystites non compliquées (voir rubrique 4.4).

LEVOFLOXACINE BIOGARAN 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 LEVOFLOXACINE BIOGARAN 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 LEVOFLOXACINE BIOGARAN 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 de LEVOFLOXACINE BIOGARAN sont les suivantes :

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

Indication	Posologie quotidienne (selon la gravité)	Durée du traitement (selon la gravité)
Sinusites aiguës bactériennes	500 mg une fois par jour	10 – 14 jours
Exacerbations aiguës de broncho-pneumopathie chronique obstructive, y compris 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
Pyélonéphrites aiguës	500 mg une fois par jour	7 – 10 jours
Infections urinaires compliquées	500 mg une fois par jour	7 – 14 jours
Cystites non compliquées	250 mg une fois par jour	3 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

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) [1]	Puis : 125 mg/48 h	Puis : 125 mg/24 h	Puis : 125 mg/24 h

[1] 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 BIOGARAN est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents en période de croissance (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Les comprimés de LEVOFLOXACINE BIOGARAN 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 LEVOFLOXACINE BIOGARAN 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 :

- en cas d'hypersensibilité à la substance active, à toute autre quinolone, ou à l'un des excipients mentionnés à 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

L'utilisation de la lévofloxacine doit être évitée chez les patients ayant présenté des effets indésirables graves lors de l'utilisation antérieure de médicaments contenant une quinolone ou une fluoroquinolone (voir rubrique 4.8). Le traitement de ces patients par la lévofloxacine devra être instauré uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique et après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).

Risques de résistance

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 anthraci*s, 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.

Effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles

De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (musculo-squelettiques, nerveux, psychiatriques et sensoriels), ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones et des fluoroquinolones, indépendamment de leur âge et de facteurs de risque préexistants. Le traitement par la lévofloxacine doit être immédiatement interrompu dès les premiers signes ou symptômes d'un effet indésirable grave et les patients doivent être invités à contacter leur médecin pour un avis médical.

Tendinite et ruptures des tendons

Des tendinites et des ruptures de tendon (affectant particulièrement mais pas uniquement le tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures du traitement par les quinolones et fluoroquinolones, et leur survenue a été rapportée jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le risque de tendinite et de rupture de tendon est augmenté chez les patients âgés, les patients présentant une insuffisance rénale, les patients recevant des doses quotidiennes de 1000 mg, les patients ayant reçu des greffes d'organes solides et ceux traités simultanément par des corticoïdes. Par conséquent, l'utilisation concomitante de corticoïdes doit être évitée.

Dès les premiers signes de tendinite (par exemple gonflement douloureux, inflammation), le traitement par la lévofloxacine doit être interrompu et le recours à un autre traitement doit être envisagé. Le ou les membres atteints doivent être traités de façon appropriée (par exemple immobilisation). Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés si des signes de tendinopathie apparaissent.

Myoclonies

Des cas de myoclonies ont été rapportés chez des patients recevant de la lévofloxacine (voir rubrique 4.8). Le risque de myoclonies est accru chez les patients âgés et chez les patients présentant une insuffisance rénale si la dose de lévofloxacine n'est pas ajustée en fonction de la clairance de la créatinine. La lévofloxacine doit être arrêtée immédiatement dès l'apparition de myoclonies et un traitement approprié doit être instauré.

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

Etant donné que la lévofloxacine est excrétée principalement par les reins, la dose de LEVOFLOXACINE BIOGARAN 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'angiœdème 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.

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères, incluant la nécrolyse épidermique toxique (NET, également appelée syndrome de Lyell), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui pourraient mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner le décès, ont été rapportés avec la lévofloxacine (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères, puis être étroitement surveillés. En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs de telles réactions, la lévofloxacine doit être interrompue immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction grave, telle qu'un SSJ, une NET ou un syndrome DRESS avec l'utilisation de la lévofloxacine, le traitement par lévofloxacine ne doit en aucun cas être réinstauré chez ce patient.

Troubles de la glycémie

Comme avec toutes les quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois hypoglycémie et hyperglycémie, ont été rapportés, survenant plus fréquemment chez les personnes âgées, 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).

Le traitement par LEVOFLOXACINE BIOGARAN doit être interrompu immédiatement si un patient signale des troubles de la glycémie et un autre traitement antibactérien sans fluoroquinolone doit être envisagé.

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 prise de lévofloxacine (voir rubrique 4.8). Dans le cas où le patient développe ces réactions, la lévofloxacine doit être arrêtée immédiatement dès les premiers signes ou symptômes de ces réactions et il faut recommander aux patients de

contacter leur médecin prescripteur pour avis. Un autre traitement antibactérien sans fluoroquinolone doit être envisagé 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.

(Voir rubriques 4.2 « Population âgée », 4.5, 4.8 et 4.9).

Neuropathie périphérique

Des cas de polyneuropathies sensorielles ou sensitivo-motrices, se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse musculaire, ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones et des fluoroquinolones. Afin de prévenir une évolution vers un état potentiellement irréversible, les patients traités par la lévofloxacine doivent être invités à contacter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement ou une faiblesse musculaire apparaissent (voir rubrique 4.8).

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.

Anévrisme aortique, dissection aortique, et régurgitation/insuffisance des valves cardiaques

Les études épidémiologiques font état d'une augmentation du risque d'anévrisme aortique et de dissection aortique, en particulier chez les personnes âgées, ainsi que de régurgitation de la valve aortique et de la valve mitrale après la prise de fluoroquinolones. Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris des ruptures fatales), ainsi que des cas de régurgitation/insuffisance de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie anévrismale ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou chez les patients ayant reçu un diagnostic d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique préexistant ou encore de valvulopathie cardiaque, ou présentant d'autres facteurs de risque ou affections prédisposant

- à la fois à l'anévrisme aortique, à la dissection aortique et à la régurgitation/l'insuffisance des valves cardiaques (par exemple, les troubles du tissu conjonctif tels que le syndrome de Marfan ou le syndrome d'Ehlers-Danlos, le syndrome de Turner, la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle, la polyarthrite rhumatoïde) ou encore

- à l'anévrisme et à la dissection aortiques (par exemple les troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu ou l'artérite à cellules géantes, l'athérosclérose connue, ou le syndrome de Sjögren) ou encore

- à la régurgitation/l'insuffisance des valves cardiaques (par exemple l'endocardite infectieuse).

Le risque d'anévrisme et de dissection aortiques, ainsi que de rupture des valves aortiques peut également être augmenté chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes systémiques.

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

Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, d'apparition de palpitations cardiaques ou de développement d'un œdème de

l'abdomen ou des membres inférieurs.

Pancréatite aiguë

Une pancréatite aiguë peut être observée chez les patients prenant de la lévofloxacine. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. Les patients souffrant de nausées, de malaises, d'inconfort abdominal, de douleurs abdominales aiguës ou de vomissements doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation médicale. Si une pancréatite aiguë est suspectée, la lévofloxacine doit être arrêtée ; si elle est confirmée, la lévofloxacine ne doit pas être reprise. Il faut faire preuve de prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite (voir rubrique 4.8).

Troubles sanguins

Une insuffisance de la moelle osseuse, incluant une leucopénie, une neutropénie, une pancytopénie, une anémie hémolytique, une thrombocytopénie, une anémie aplasique ou une agranulocytose, peut survenir au cours du traitement par lévofloxacine (voir rubrique 4.8). En cas de suspicion de l'une de ces anomalies de la numération formule sanguine, celle-ci doit être surveillée. En cas de résultats anormaux, l'arrêt du traitement par lévofloxacine doit être envisagé.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

LEVOFLOXACINE BIOGARAN contient du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Effets d'autres médicaments sur LEVOFLOXACINE BIOGARAN

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 LEVOFLOXACINE BIOGARAN. 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 LEVOFLOXACINE BIOGARAN (voir rubrique 4.2). Les sels de calcium ont un effet minime sur l'absorption orale de la lévofloxacine.

Sucralfate

La biodisponibilité des comprimés de LEVOFLOXACINE BIOGARAN 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 LEVOFLOXACINE BIOGARAN, il est préférable

d’administrer le sucralfate 2 heures après l’administration du comprimé de LEVOFLOXACINE BIOGARAN (voir rubrique 4.2).

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 BIOGARAN 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.

Autres formes d’interactions

Alimentation

Il n’existe pas d’interaction cliniquement significative avec les aliments. Les comprimés de LEVOFLOXACINE BIOGARAN 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 (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 BIOGARAN 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

LEVOFLOXACINE BIOGARAN a une influence mineure ou modérée 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 l’expérience étendue acquise depuis la mise sur le marché.

Les fréquences sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1000), 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.

Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	**Fréquent (? 1/100 à 1/10)**	**Peu fréquent (? 1/1000 à 1/100)**	**Rare (? 1/10 000 à 1/1000)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Infections et infestations		Infections fongiques dont infections à Candida Résistance du pathogène		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie Éosinophilie	Thrombopénie Neutropénie	Insuffisance de la moelle osseuse y compris anémie aplasique Pancytopénie Agranulocytose Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire			Angiœdème Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)	Choc anaphylactique [a] Choc anaphylactoïde [a] (voir rubrique 4.4)
Affections endocriniennes			Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Hypoglycémie en particulier chez les patients diabétiques Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4)	Hyperglycémie (voir rubrique 4.4)

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (? 1/100 à 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000 à 1/100)	Rare (? 1/10 000 à 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estiméesur la base desdonnées disponibles)
Affections psychiatriques*	Insomnie	Anxiété État confusionnel Nervosité	Réactions psychotiques (par exemple hallucinations, paranoïa) Dépression Agitation Rêves anormaux Cauchemars Délire	Troubles psychotiques avec comportements d'auto-agression, notamment idées suicidaires ou tentatives de suicide (voir rubrique 4.4) Manie
Affections du système nerveux*	Céphalées Sensations vertigineuses	Somnolence Tremblements Dysgueusie	Convulsions (voir rubriques 4.3 et 4.4) Paresthésies Troubles de la mémoire	Neuropathie sensitive périphérique (voir rubrique 4.4) Neuropathie sensitivomotrice périphérique (voir rubrique 4.4) Parosmie dont anosmie Dyskinésie Trouble extrapyramidal Agueusie Syncope Hypertension intracrânienne bénigne Myoclonies
Affections oculaires*			Troubles de la vision tels que vision floue (voir rubrique 4.4)	Perte de vision transitoire (voir rubrique 4.4) Uvéite
Affections de l'oreille et du labyrinthe*		Vertiges	Acouphènes	Perte de l'audition Altération de l'audition

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (? 1/100 à 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000 à 1/100)	Rare (? 1/10 000 à 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estiméesur la base desdonnées disponibles)
Affections cardiaques**			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)
Affections vasculaires**			Hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée		Bronchospasme Pneumopathie allergique
Affections gastro? intestinales	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 (voir rubrique 4.4)

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (? 1/100 à 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000 à 1/100)	Rare (? 1/10 000 à 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimées sur la base des données disponibles)
Affections hépatobiliaires	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
Affections de la peau et du tissu sous-cutané b		Eruption cutanée Prurit Urticaire Hyperhidrose	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4), éruption fixe d'origine médicamenteuse.	Nécrolyse épidermique toxique Syndrome de Stevens-Johnson Érythème polymorphe Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4) Vascularite leucocytoclasique Stomatite Hyperpigmentation cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques*		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

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (? 1/100 à 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000 à 1/100)	Rare (? 1/10 000 à 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimées sur la base des données disponibles)
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation de la créatininémie	Insuffisance rénale aiguë (par exemple, pour cause de néphrite interstitielle)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration*		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 cutanéo-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.

* De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant des systèmes d'organes sensoriels divers, parfois multiples (notamment des effets de type tendinite, rupture de tendon, arthralgie, douleur des extrémités, troubles de la marche, neuropathies associées à des paresthésies et névralgies, fatigue, troubles psychiatriques (incluant troubles du sommeil, anxiété, attaques de panique, dépression, idées suicidaires), troubles de la mémoire et de la concentration, et troubles de l'audition, de la vue, du goût et de l'odorat), ont été rapportés en association avec l'utilisation de quinolones et de fluoroquinolones, parfois indépendamment des facteurs de risque préexistants (voir rubrique 4.4).

** Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris des ruptures fatales), et de régurgitation/insuffisance de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.4).

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 : https://signalement.social-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 la lévofloxacine en 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 myoclonies, 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_{max}) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) ou du rapport entre l'aire sous la courbe (ASC), 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 10.0, 01-01-2020) :

Pathogène	Sensible	Résistant
Entérobactéries	? 0,5 mg/L	> 1 mg/L

Pseudomonas spp	? 0,001 mg/L	> 1 mg/L
Acinetobacter spp.	? 0,5 mg/L	> 1 mg/L
Staphylococcus aureus Staphylocoques à coagulase négative	? 0,001 mg/L	> 1 mg/L
Enterococcus spp.[1]	? 4 mg/L	> 4 mg/L
Streptococcus pneumoniae	? 0,001 mg/L	> 2 mg/L
Streptococcus groupes A, B, C et G	? 0,001 mg/L	> 2 mg/L
Haemophilus influenzae	? 0,06 mg/L	> 0,06 mg/L
Moraxella catarrhalis	? 0,125 mg/L	> 0,125 mg/L
Helicobacter pylori	? 1 mg/L	> 1 mg/L
Aerococcus sanguinicola et *urinae* [2]	? 2 mg/L	> 2 mg/L
Aeromonas spp.	? 0.5 mg/L	> 1 mg/L
Concentrations critiques (PK-PD) non liées à l'espèce	? 0,5 mg/L	> 1 mg/L

[1] infections urinaires non compliquées uniquement

[2] La sensibilité peut être déduite de la sensibilité à la ciprofloxacine

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[#]

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.

Elimination

Après administration orale ou intraveineuse, la lévofloxacine est éliminée du plasma relativement lentement (t½ : 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_{cr} [mL/min]	20	20 ? 49	50 ? 80
Cl_R [mL/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [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, test du 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. Liste des excipients

Fumarate de stéaryle sodique, crospovidone, silice colloïdale anhydre, copovidone, cellulose microcristalline silicifiée.

Pelliculage :

OPADRY II Rose 31K34554 (lactose monohydraté, hypromellose, triacétate de glycérol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172)).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1, 3, 5, 7, 8, 10, 14, 50 ou 200 comprimés sous plaquettes formées à froid (Aluminium/PVC).

50 ou 100 comprimés en flacon (HDPE).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Une barre de sécabilité permet l’adaptation de la dose chez les patients insuffisants rénaux.

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

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 395 839 9 0 : 1 comprimé sous plaquettes (Aluminium/PVC).

- 34009 395 840 7 2 : 3 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 395 841 3 3 : 5 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 395 843 6 2 : 7 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 395 844 2 3 : 8 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 395 845 9 1 : 10 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 395 846 5 2 : 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 395 847 1 3 : 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 575 613 9 0 : 200 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 395 848 8 1 : 50 comprimés en flacon (HDPE).
- 34009 575 614 5 1 : 100 comprimés en flacon (HDPE).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.