

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 mars 2015

TAVANIC 500 mg, comprimé pelliculé sécable

Boîte de 100 (CIP : 3400957490799)

TAVANIC 5 mg/mL, solution pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 50 mL (CIP : 3400956189861)

Boîte de 1 flacon de 100 mL (CIP : 3400956190003)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	lévofloxacine hémihydratée
Code ATC (2013)	J01MA12 (antibactériens à usage systémique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Tavanic est indiqué chez les adultes pour le traitement des infections suivantes : - [...]» - Infections compliquées de la peau et des tissus mous. »

SMR	Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	-
Place dans la stratégie thérapeutique	Les spécialités TAVANIC n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique du fait : - de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, - de son spectre d'action et profil de tolérance limitant son utilisation aux situations dans lesquelles les antibiotiques recommandés dans le traitement initial sont jugés inappropriés, - de la pression de sélection exercée par les fluoroquinolones, - et de l'existence d'alternative thérapeutique y compris sur les souches multirésistantes.
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 30 décembre 1998 (procédure nationale) AMM en procédure de reconnaissance mutuelle suite à la procédure européenne d'arbitrage finalisée le 31 juillet 2012. Modification du RCP avec extension d'indication : 21 février 2013.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	TAVANIC 500 mg, comprimé pelliculé sécable : Liste I TAVANIC 5 mg/mL, solution pour perfusion : Liste I et médicament réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2013 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01M Quinolones antibactériennes J01MA Fluoroquinolones J01MA12 lévofloxacine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription aux collectivités de TAVANIC pour l'extension d'indication dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous.

La spécialité TAVANIC a été autorisée dans les états membres de l'Union Européenne (UE) via des procédures nationales, à l'origine de divergences entre les RCP. Le CHMP, saisi par la Commission Européenne le 11 octobre 2010, a conclu à la nécessité d'une procédure d'harmonisation des RCP dans l'ensemble de l'UE¹. Les modifications de RCP du 29 janvier 2013 concernaient notamment les indications et les effets indésirables (voir annexe), avec l'ajout de trois indications par rapport à l'ancien RCP :

- infections compliquées de la peau et des tissus mous,
- infections urinaires compliquées chez la femme²,
- cystites non compliquées (uniquement pour la présentation en comprimé).

Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de TAVANIC dans les deux nouvelles indications concernant les infections urinaires, comme notifié dans un avis de la Commission du 4 mars 2015.

Deux autres indications ne font plus partie du RCP : infections intestinales et infections biliaires.

Au cours de la procédure d'harmonisation européenne, comme pour la moxifloxacine, la réévaluation des données d'efficacité et de sécurité d'emploi de TAVANIC a conduit à limiter son utilisation lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux sont jugés inappropriés³ et ce, dans quatre de ses indications : sinusites aiguës bactériennes, exacerbations

¹ Questions et réponses relatives à Tavanic (lévofloxacine ; comprimés pelliculés 250 et 500 mg et solution à diluer pour perfusion 5 mg/mL). Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Tavanic/human_referral_000310.jsp&id=WC0b01ac05805c516f

² L'infection urinaire masculine est considérée comme une infection urinaire compliquée et prise en charge comme une prostatite aiguë, indication préexistante à l'harmonisation européenne du RCP.

³ Modification des indications de la lévofloxacine (TAVANIC®) et mise à jour des informations relatives à la sécurité d'emploi - Lettre aux professionnels de santé. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Modification-des-indications-de-la-levofloxacine-TAVANIC-R-et-mise-a-jour-des-informations-relatives-a-la-securite-d-emploi-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

aiguës de bronchite chronique, pneumonies communautaires ainsi que dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous (objet de la présente évaluation).

Pour rappel, le principe actif de TAVANIC, la lévofloxaciné, est une fluoroquinolone ayant un spectre incluant :

- les bactéries aérobies à Gram positif : *Staphylococcus aureus* sensible à la métiline, *Staphylococcus saprophyticus*, streptocoques des groupes C et G, *Streptococcus pyogenes*, *agalactiae*, *pneumoniae*,
- les bactéries aérobies à Gram négatif, dont *Pasteurella multocida*,
- peptostreptococcus (bactéries anaérobies).

La lévofloxaciné n'est pas active sur *Staphylococcus aureus* résistant à la métiline (SARM).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

TAVANIC 500 mg, comprimé pelliculé

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

- Sinusites aiguës bactériennes.
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique.
- Pneumonies communautaires.
- **Infections compliquées de la peau et des tissus mous.**

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

- Pyélonéphrites et infections urinaires compliquées.
- Prostatites chroniques bactériennes.
- Cystites non compliquées.
- Maladie du charbon : prophylaxie post-exposition et traitement curatif.

Tavanic peut également être utilisé en relais d'un traitement intraveineux initial de lévofloxaciné chez les patients ayant montré une amélioration de leur état.

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

TAVANIC 5 mg/mL, solution pour perfusion

« Tavanic solution pour perfusion est indiqué chez les adultes pour le traitement des infections suivantes :

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

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

- Pyélonéphrites et infections urinaires compliquées.
- Prostatites chroniques bactériennes.
- Maladie du charbon : prophylaxie post-exposition et traitement curatif.

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

04 POSOLOGIE

TAVANIC 500 mg, comprimé pelliculé

« Les comprimés de Tavanic 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 Tavanic 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 TAVANIC sont les suivantes :

Indication	Posologie quotidienne (selon la gravité)	Durée totale du traitement ¹ (selon la gravité)
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	500 mg une ou deux fois par jour	7 - 14 jours

Populations particulières

Insuffisance rénale (clairance de la créatinine $\leq$ 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

Tavanic est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents en période de croissance.

Mode d'administration

Les comprimés de Tavanic 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 Tavanic 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. »

TAVANIC 5 mg/mL, solution pour perfusion

«Tavanic 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 Tavanic 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 Tavanic sont les suivantes :

Indication	Posologie quotidienne (selon la gravité)	Durée totale du traitement¹ (selon la gravité)
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	500 mg une ou deux fois par jour	7 - 14 jours

¹ 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 (cf TAVANIC 500 mg, comprimé enrobé)

Mode d'administration

Tavanic 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 Tavanic solution pour perfusion. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les infections compliquées de la peau et des tissus mous sont constituées d'entités cliniques très différentes dont les conditions de survenue, la prise en charge thérapeutique et le pronostic sont variables depuis l'ulcère, les plaies infectées, les abcès, l'érysipèle et les pieds diabétiques, aux formes les plus graves de dermohypodermes bactériennes et de fasciites nécrosantes.

05.1 Caractérisation des infections compliquées de la peau et des tissus mous

La notion d'« infection compliquée » fait référence aux recommandations de la Food and Drug Administration⁴ et concerne les infections impliquant les tissus mous profonds ou nécessitant une intervention chirurgicale (ulcères infectés, brûlures, abcès majeurs) ou celles associées à une maladie sous-jacente compliquant la réponse thérapeutique (patients diabétiques, immunodéprimés ou polyvasculaires par exemple). Les infections superficielles, les abcès dans les zones anatomiques comme la région rectale sont également considérées comme des infections compliquées. Ces définitions ont été revues en 2010⁵ pour laisser la place à la notion d'« infection aiguë » de la peau et des structures cutanées, impliquant une notion de surface cutanée minimale atteinte (rougeur, œdème et/ou induration d'une surface minimale de 75 cm²) associée à des signes généraux ou à une atteinte ganglionnaire.

Le caractère de gravité de cette pathologie se situe entre l'érysipèle hospitalisé (mortalité <0,5%) et la fasciite nécrosante, véritable urgence médico-chirurgicale s'accompagnant d'une morbidité et d'une mortalité importantes (mortalité de l'ordre de 30%).

Une conférence de consensus de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française et la Société Française de Dermatologie a défini en 2000 trois types de lésions en fonction du type et de la profondeur des tissus atteints (depuis l'extérieur : l'épiderme, le derme, le tissu sous-cutané puis les fascias et les muscles) :

- la dermohypoderme bactérienne (DHB) ou érysipèle (cellulitis pour les anglo-saxons) ; il n'existe pas de nécrose et les lésions n'atteignent pas l'aponévrose superficielle ;
- la dermohypoderme bactérienne nécrosante (DHBN) [necrotizing cellulitis], classiquement intitulée « cellulite » par les cliniciens français ; elle associe une nécrose du tissu conjonctif et du tissu adipeux, mais sans atteinte de l'aponévrose superficielle ;
- la fasciite nécrosante (FN) [necrotizing fasciitis] dans laquelle la nécrose dépasse l'aponévrose superficielle avec des atteintes plus ou moins profondes des fascias intermusculaires et des muscles.

Les myonécroses et les gangrènes gazeuses entrent dans le cadre des DHBN ou de la FN.

05.2 Traitement des infections de la peau et des tissus mous

Le streptocoque et le staphylocoque (résistant ou non à la méticilline) sont les germes les plus fréquemment impliqués. Dans le cas d'une infection nosocomiale, le staphylocoque est le pathogène le plus fréquent, avec une grande fréquence du SARM.

⁴ Uncomplicated and complicated skin and skin structure infections-developing antimicrobial drugs for treatment-Guidance for Industry – FDA July 1998. Disponible sur : <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/2566dft.pdf>

⁵ Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment. Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071185.pdf>

A ce jour, il n'existe pas de recommandation française sur la prise en charge des infections compliquées de la peau et des tissus mous. La conférence de consensus de 2000 concerne uniquement la prise en charge de l'érysipèle et de la fasciite nécrosante⁶ (cf. tableau 1).

Parmi les trois types d'atteintes infectieuses cutanées et des tissus mous, seules les DHBN et les FN sont régulièrement prises en charge en réanimation⁷.

Traitement-type des infections staphylococciques

D'une manière générale, quel que soit le type d'infection, le traitement des infections staphylococciques sensibles à la méticilline est le drainage chirurgical, le débridement ou l'incision, accompagnés d'un traitement antibiotique anti-staphylococcique de type pénicilline résistante aux pénicillinases et céphalosporine.

L'émergence des infections causées par des SARM, nécessite un traitement antibiotique efficace sur ce germe de type glycopeptide (vancomycine, teicoplanine), synergistine (quinupristine-dalfopristine), oxazolidinones (linézolide) ou lipopetide cyclique (daptomycine)⁸. La vancomycine reste encore le traitement de première ligne des infections à SARM, aucun autre agent antimicrobien n'ayant démontré une efficacité supérieure.

Traitement de l'érysipèle

L'érysipèle est une dermohypodermite aiguë essentiellement dû à *Streptococcus pyogenes* (streptocoque bêta-hémolytique du groupe A)

Devant l'érysipèle typique, sans signes de gravité, un traitement oral à domicile est possible sous surveillance médicale.

Une hospitalisation est indispensable en cas de signes généraux marqués, de complications locales, de comorbidités, ou d'absence d'amélioration après 72h de traitement. Les antibiotiques utilisables en première intention sont toujours les β -lactamines, actives contre *S. pyogenes*. L'amoxicilline et la pénicilline G sont les antibiotiques de référence. En cas d'hospitalisation, le traitement est parentéral. L'obtention de l'apyrexie permet le passage à une antibiothérapie orale jusqu'à disparition des signes locaux, avec une durée totale de traitement comprise entre 10 et 20 jours.

Les alternatives aux β -lactamines, en cas d'allergie, sont les synergistines (pristinamycine), les lincosamides (clindamycine) ou les glycopeptides.

Dermohypodermite bactérienne nécrosante et fasciite nécrosante

Les cellulites aiguës ou fasciites nécrosantes des membres sont habituellement provoquées par des streptocoques A ou autres bêta-hémolytiques (groupe C ou G) : elles peuvent survenir à la suite d'une lésion minime du revêtement cutané par microtraumatisme ou de lésions chroniques (ulcère, intertrigo) et leur extension peut être favorisée par l'administration intempestive d'anti-inflammatoires.

La pénicilline est l'antibiotique de premier choix, associée à un traitement chirurgical de débridement et d'excision des zones nécrotiques. Chez les diabétiques, un antibiotique anti-staphylococcique est indiqué. Lors des cellulites post-opératoires, les germes varient en fonction du foyer opératoire. Dans les cellulites abdominales et périnéales, il faut tenir compte de germes anaérobies d'origine digestive et d'entérobactéries. Les gangrènes gazeuses vraies succèdent à une plaie souillée par des *Clostridium* ou de façon apparemment spontanée chez des malades cancéreux ou immunodéprimés. Ces germes restent sensibles à la pénicilline G, mais il peut être utile d'y associer la clindamycine en raison de son effet antitoxinique. Dans tous les cas, le traitement médicochirurgical doit être conduit en urgence.

⁶ Société de pathologie infectieuse de la langue Française et société Française de dermatologie. Conférence de consensus. Erysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge. Med mal infect 2000 ;30 : 241-5.

⁷ Gauzit R. Infections cutanées graves : définitions, caractéristiques cliniques et microbiologiques. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2006; 25 : 967–970.

⁸ Dryden S et al. Skin and soft tissue infection: microbiology and epidemiology. International Journal of Antimicrobial Agents 2009 ;34 S1 :S2–S7

Tableau 1. Principales recommandations de traitements antibiotiques dans les infections de la peau et des tissus mous

Infections de la peau et des tissus mous en général	Conférence d'experts : Associations d'antibiotiques ou monothérapie en réanimation chirurgicale et en chirurgie (1999)	Le traitement probabiliste comporte généralement une association antibiotique
Erysipèle	Conférence de consensus Erysipèle et fasciite nécrosante (2000)	Traitement anti - streptococcique Famille des bêta-lactamines Révision du traitement en cas de non amélioration ou aggravation
Dermo-hypodermite bactérienne nécrosante et fasciite nécrosante (DHBN-FN)	Conférence de consensus Erysipèle et fasciite nécrosante (2000)	Urgences médico-chirurgicales Choix du traitement dépend de la localisation : - membres et région cervico-faciale : amoxicilline-acide clavulanique (2g x 3/j) + gentamicine ou nétilmicine (5mg/kg/j) - gangrène périnéale communautaire : C3G + métronidazole ou amoxicilline-acide clavulanique + gentamicine ou nétilmicine - gangrène postopératoire : pipéracilline-tazobactam (16g/j) ou imipénem (1g x 3/j) + amikacine (20mg/kg/j) Toujours en association avec un antibiotique actif vis à vis des espèces anaérobies

05.3 Besoin de produits nouveaux actifs sur les bactéries résistantes

Pour les cocci aérobies à Gram positif, il existe un besoin thérapeutique, en particulier pour le traitement des infections à SARM et à entérocoques résistants à la vancomycine. De même pour les bactéries aérobies à Gram négatif, l'émergence de résistance (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) est un problème préoccupant.

Pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous à SARM, le besoin thérapeutique est actuellement couvert par quelques antibiotiques d'utilisation complexe : glycopeptide (vancomycine, teicoplanine), synergistine (quinupristine-dalfoprastine), oxazolidinones (linézolide), lipopeptide cyclique (daptomycine). La vancomycine est le traitement de référence. La ceftaroline a récemment obtenue une AMM européenne pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et est une option thérapeutique dans les infections associées aux soins (nosocomiales ou non) non nécrosantes de type cellulites extensives, abcès, paies ou escarres surinfectées sans notion de colonisation antérieure par un pyocyanique⁹.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les antibiotiques de même indication thérapeutique, de même spectre d'activité antimicrobienne ou de spectre voisin, à usage systémique, recommandés pour le traitement de ces infections sont présentés dans le tableau 2.

⁹ Cf avis de la Commission de la transparence du 09 janvier 2013 relatif à la spécialité ZINFORO (ceftaroline). Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/>

Tableau 2. Spécialités de même indication ou d'indication proche de TAVANIC

NOM (Laboratoire) DCI	Indication	Date de l'avis	SMR
Bêta-lactamines			
ORACILLINE (UCB Pharma SA) Pénicilline V	infections cutanées bénignes à germes sensibles prophylaxie de l'érysipèle récidivant,	RI 8 jan. 2014	Important
ORBENINE (Astellas Pharma) Cloxacilline	infections cutanées dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles	RI 8 jan. 2014	Important
AUGMENTIN IV (GlaxoSmithKline) Amoxicilline+acide clavulanique	infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite	RI 17 jan. 2007	Important
TAZOCILLINE (Pfizer) Pipéracilline-Tazobactam	Infections compliquées de la peau et des tissus mous (y compris infections du pied chez les patients diabétiques).	Inscription 22 jan. 2003	Important
TIENAM (MSD) Imipenem	manifestations cutanées et des parties molles	RI 20 juil. 2011	Important
ZINFORO (Astrazeneca) Ceftaroline	Infections compliquées de la peau et des tissus mous	Inscription 9 jan. 2013	Important
Synergistines			
PYOSTACINE (Sanofi-Aventis France) Pristinamycine	infections de la peau et des tissus mous	RI 17 oct. 2012	Important
SYNERCID (Monarch Pharmaceuticals Ireland) Quinupristine-dalfopristine	infections de la peau et des tissus mous dues à des bactéries à Gram positif sensibles	Inscription 13 sept. 2000	Important
Lincosamides			
DALACINE (Pfizer) Clindamycine	infections sévères dans leurs manifestations cutanées	RI 29 avril 2009	Important (réévaluation en cours)
Macrolides			
TARGOCID (Sanofi-Aventis France) Teicoplanine	infections compliquées de la peau et des tissus mous	-	-
Vancomycine		-	-
Oxalozidinones			
ZYVOXID (Pfizer) Linézolide	Infections compliquées de la peau et des tissus mous	Inscription 18 juil. 2012	Important
Lipopeptide			
CUBICIN (Novartis Pharma) Daptomycine	traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte [...] uniquement sur les bactéries à Gram positif.	Inscription 18 oct. 2006	Important
Tétracyclines			
TYGACIL (Pfizer) Tygécycline	Infections compliquées de la peau et des tissus mous	Rééval. 30 nov 2011	Important
Fluoroquinolones			
CIFLOX (Bayer) ciprofloxacine	Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram négatif	RI 25 mai 2011	Important
PEFLACINE (Sanofi-Aventis France) Péfloxacin	Infections sévères dues à des bacilles Gram négatif et à des staphylocoques sensibles, dans leurs manifestations cutanées	RI 25 mai 2011	Important

Au sein de la classe pharmacothérapeutique des fluoroquinolones, seule la moxifloxacine (IZILOX) sous forme injectable, ou en comprimés uniquement en relais de la voie injectable, possède cette indication. Toutefois, elle n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (avis HAS 2010). D'autres fluoroquinolones ont des indications superposables : la ciprofloxacine et la péfloxacin.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

L'Italie, l'Espagne, l'Angleterre et l'Allemagne possédaient l'indication « infections compliquées de la peau et des tissus mous » dans l'AMM.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	16/05/1999 et 06/10/1999 (Inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des spécialités agréées aux collectivités)
Indication	➤ Tavanic® 5 mg/ml, solution pour perfusion Chez l'adulte, traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la lévofloxacine telles que : - pneumonies communautaires, bactériémiques ou non. ➤ Tavanic® 500 mg, comprimé pelliculé sécable (B/5 et 50) Chez l'adulte, traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la lévofloxacine telles que : - sinusites aiguës, - exacerbations aiguës de bronchites chroniques, - pneumonies communautaires.
SMR	-
ASMR	L'ASMR rendu est de niveau III dans les pneumonies communautaires : - en traitement de 1^{ère} intention chez les patients avec facteurs de risque (définis dans les références médicales opposables relatives à la prescription des antibiotiques en pratique courante) ; - en traitement de 2^{ème} intention chez les patients sans facteur de risque. Tavanic® représente une ASMR modeste (niveau III) par rapport à la stratégie thérapeutique habituellement utilisée (amoxicilline en l'absence de facteur de risque ou amoxicilline-acide clavulanique en présence de facteur de risque). Dans les autres indications, Tavanic® ne représente pas d'ASMR par rapport aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles.

Date de l'avis (motif de la demande)	16/07/2003 (Extension d'indication avec inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (uniquement pour TAVANIC comprimé en boîte de 5) et des spécialités agréées aux collectivités)
Indication	Chez l'adulte, traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la lévofloxacine telles que : - prostatites.
SMR	Important
ASMR	Pas d'ASMR (niveau V) par rapport aux fluoroquinolones indiquées dans les prostatites.

Date de l'avis (motif de la demande)	15/02/2006 (Renouvellement d'inscription pour Tavanic® 500 mg, comprimé pelliculé sécable (B/5))
Indication	Chez l'adulte, traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la lévofloxacine telles que : - sinusites aiguës, - exacerbations aiguës de bronchites chroniques, - pneumonies communautaires, - prostatites. Situations particulières : - Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon.
SMR	Important

Date de l'avis (motif de la demande)	12/04/2006 (Extension d'indication avec inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (uniquement pour TAVANIC comprimé en boîte de 5) et des spécialités agréées aux collectivités)
Indication	➤ Tavanic® 5 mg/ml, solution pour perfusion Chez l'adulte, traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la lévofloxacine telles que : - pyélonéphrites aiguës, - infections biliaires. ➤ Tavanic® 500 mg, comprimé pelliculé sécable Chez l'adulte, traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la lévofloxacine telles que : - pyélonéphrites aiguës, - infections biliaires, - infections intestinales.
SMR	Important
ASMR	Pas d'ASMR (niveau V) par rapport aux fluoroquinolones indiquées dans les pyélonéphrites, les infections biliaires et les infections intestinales.

Date de l'avis (motif de la demande)	21/07/2010 (Renouvellement d'inscription pour Tavanic® 500 mg, comprimé pelliculé sécable (B/5))
Indication	Chez l'adulte, traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la lévofloxacine telles que : - sinusites aiguës, - exacerbations aiguës de bronchites chroniques, - pneumonies communautaires, - prostatites, - pyélonéphrites aiguës, - infections biliaires, - infections intestinales. Situations particulières : - Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon.
SMR	Important

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans l'indication des infections compliquées de la peau et des tissus mous, le laboratoire a fourni les données de trois études cliniques :

- deux études comparatives issues du dossier clinique initial fourni au CHMP, les études B16 et B17.
- une étude de même schéma issue d'une recherche bibliographique, l'étude de Graham et al.

09.1 Efficacité

9.1.1 Méthodologie des études

Les trois études cliniques (B16, B17 et l'étude de Graham et al.) présentées dans le tableau 3 sont des études de non-infériorité, randomisées, ouvertes, en groupe parallèle. L'objectif principal était de comparer l'efficacité et la tolérance de la lévofloxacine :

- à l'administration séquentielle de TIMENTIN (ticarcilline sodique/clavulanate de potassium) et d'AUGMENTIN (amoxicilline/acide clavulanique), pour l'étude B16 et l'étude de Graham et al.,
- à l'administration séquentielle de PRIMAXIN (imipenem/cilastatine sodique) et ciprofloxacine pour l'étude B17.

Tableau 3. Méthodologie des études B16, B17 et de l'étude de Graham et al.

	Etude B16	Etude B17	Etude de Graham et al., 2002
Dates et lieux	Etats-Unis, Costa Rica (octobre 1991 – novembre 1994)	Etats-Unis (mai 1993 – novembre 1994)	Etats-Unis (janvier 1997-aout 1998)
Critères d'inclusion	- Patients âgés de 18 ans ou plus - Diagnostic d'infection compliquée de la peau ou des structures cutanées : abcès majeur, infection des tissus mous profonds, infection nécessitant une intervention chirurgicale comme traitement adjuvant à l'antibiothérapie, infection du pied diabétique, ulcère infecté, brulure infectée et cellulite dans le cadre d'un ulcère du décubitus ou compliquant une maladie préexistante.		- Patients âgés de 18 ans ou plus - diagnostic d'infection compliquée de la peau ou des structures cutanées (au moins deux des signes et symptômes suivants : douleur, gonflement, érythème et induration)
Traitements administrés	Randomisation des patients en 2 groupes : - lévofloxacine PO : 488 mg * 2/j - ticarcilline/clavulanate de potassium (TC) 3g/100mg IV toutes les 4 à 6h suivi d' amoxicilline/acide clavulanique (AC) PO : 500mg/125mg *3/j 7 à 14 jours dont ≥ 3 jours de TC dans le bras TC/AC	Randomisation des patients en 2 groupes : - lévofloxacine IV (PO possible après 3 jours) : 500 mg * 2/j - imipenem-cilastatine sodique (IC) IV : 500mg/500mg/20mg *4/j pendant 3 jours suivi de ciprofloxacine PO : 750 mg * 2/j 7 à 14 jours dont ≥ 3 jours de TC dans le bras TC/AC	Randomisation des patients en 2 groupes : - lévofloxacine PO et/ou IV : 750 mg * 1/j - ticarcilline/clavulanate de potassium 3 g IV toutes les 4 à 6h suivi d' amoxicilline/acide clavulanique PO : 875 mg *2/j 7 à 14 jours
Critère de jugement principal	Succès clinique (résolution des signes et symptômes dus à l'infection ou bien à la résolution incomplète de signes et symptômes sans antibiothérapie supplémentaire requise) évalué entre 2 et 7 jours après la fin du traitement		Succès clinique évalué entre 2 et 5 jours après la fin du traitement.
Critère de jugement secondaire	Réponse microbiologique en termes d'éradication de pathogènes et d'infections.		
Analyse statistique	La non infériorité était établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence (comparateur – lévofloxacine) était inférieure à 15%.		Seuil de non-infériorité non précisé.
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)	En considérant un taux de patients évaluable à 75 % et une hypothèse de guérison de 85 % dans le groupe lévofloxacine et de 89 % dans le groupe TC/AC, le NSN a été estimé à 400 pour démontrer la non-infériorité de la lévofloxacine avec un seuil de non-infériorité de 15 % entre les deux groupes avec une puissance de 80 % et un risque α de 0,025.	En considérant un taux de patients évaluable à 75 % et une hypothèse de guérison de 81 % dans le groupe lévofloxacine et de 85 % dans le groupe IC, le NSN a été estimé à 488 pour démontrer la non-infériorité de la lévofloxacine avec un seuil de non-infériorité de 15 % entre les deux groupes avec une puissance de 80 % et un risque α de 0,025.	Non précisé.

9.1.2 Résultats

Exposition au traitement

Dans l'étude B16, 412 patients ont été randomisés en deux groupes avec 207 patients dans le groupe lévofloxacine et 205 dans le groupe TC/AC.

Dans l'étude B17, 301 patients ont été randomisés en deux groupes avec 145 patients dans le groupe lévofloxacine et 156 patients dans le groupe IC/ciprofloxacine.

Dans l'étude de Graham et al., 399 patients ont été randomisés en deux groupes avec 200 patients dans le groupe lévofloxacine et 199 dans le groupe TC/AC.

Le pourcentage de patients ayant terminé le traitement dans l'ensemble de ces études allait de 74 à 80 %. La durée totale du traitement a été en moyenne de 10,6 (+/-4,5) jours dans l'étude B16, 10,1 (+/-4,7) jours dans l'étude de Graham et al., 10,7 (+/- 4,8) jours dans l'étude B17.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et médicales étaient comparables dans les différents groupes de traitement à l'inclusion : l'âge moyen était de 52 ans, et le pourcentage d'hommes allait de 61 à 75 %.

Dans les études B16 et B17, les principales infections traitées ont été des dermohypodermites bactériennes (33 % dans l'étude B16 et 48,8 % dans l'étude B17), suivies des ulcères infectés (13,6 % et 10,6 %), des infections de plaies (12,6 % et 10,3 %) et des abcès (9,5 % et 15,9 %). Dans l'étude de Graham et al., les principales infections correspondaient à des plaies infectées (38 %) et des abcès majeurs (30 %). Le pourcentage de sujets avec infection d'ulcère de pied diabétique allait de 10,3 à 16,8 %.

La proportion de patients ayant eu des infections compliquées selon la définition de la FDA (cf 05.1. « Besoin thérapeutique ») a été de 67,5 % dans l'étude B16, et 91,7 % dans l'étude B17.

Les infections sévères n'ont concernés que 16 % des patients dans l'étude B16, 19 % dans l'étude B17 et 20 % dans l'étude de Graham et al.

Le staphylocoque doré a été le germe le plus fréquemment isolé (Tableau 4).

Tableau 4. Germes les plus fréquemment isolés (population per-protocole avec prélèvements bactériologiques initiaux)

Organismes microbiologiques	Lévofloxacine n/N (%)			Comparateurs n/N (%)		
	Etude B16 N=149	Etude B17 N=84	Etude Graham N=98	Etude B16 N=141	Etude B17 N=97	Etude Graham N=98
Gram positif aérobies						
<i>Staphylococcus aureus</i>	65 (43,6)	40 (47,6)	61 (62,2)	57 (40,4)	44 (45,4)	52 (53,1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	18 (12,1)	11 (13,1)	10 (10,2)	10 (7,1)	13 (13,4)	11 (11,2)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	13 (8,7)	6 (7,1)	6 (6,1)	12 (8,5)	10 (10,3)	7 (7,1)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	11 (7,4)	10 (11,9)	12 (12,2)	10 (7,1)	8 (8,2)	13 (13,3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	8 (9,5)	-	-	21 (21,6)	-
Gram négatif aérobies						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 (13,4)	11 (13,1)	7 (7,1)	14 (9,9)	10 (10,3)	6 (6,1)
<i>Escherichia coli</i>	16 (10,7)	2 (2,4)	5 (5,1)	14 (9,9)	8 (8,2)	3 (3,1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12 (8,1)	5 (6,0)	-	11 (7,8)	5 (5,2)	-
<i>Proteus mirabilis</i>	12 (8,1)	5 (6,0)	10 (10,2)	19 (13,5)	7 (7,2)	12 (12,2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	8 (5,4)	4 (4,8)	8 (8,2)	7 (5,0)	10 (10,3)	5 (5,1)

N= nombre de patients avec au moins un germe ; n= nombre de patients avec le germe considéré

Efficacité sur les critères de jugement

En considérant le seuil de non-infériorité de 15 %, la non-infériorité a été démontrée en per protocole dans l'étude B16 uniquement (Tableau 5) et confirmée dans l'analyse en ITT.

En l'absence de seuil de non-infériorité précisé dans l'étude de Graham et al., ces résultats sont considérés comme descriptifs.

Tableau 5. Résultats du critère de jugement principal dans les trois études : succès clinique.

Etudes	Groupes de traitement				Différence (comparateur – levofloxacine) [IC 95%]
	Lévofloxacine		Comparateurs		
	n/N	%	n/N	%	
Etude B16					
Population ITT	172/207	83,1	169/205	82,4	[-8,2;6,9]*
Population PP	147/167	88,0	131/157	83,4	[-12,5;3,4]*
Etude B17					
Population ITT	120/145	82,8	137/156	87,8	[-3,3;13,4]*
Population PP	92/112	82,1	105/119	88,2	[-3,5;15,7]*
Etude de Graham <i>et al.</i>					
Population PP	116/138	84,1	106/132	80,3	[-13,3;5,8]

* La non infériorité était établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence (comparateur – lévofloxacine) était inférieure à 15%.

L'éradication des pathogènes chez les patients ayant eu une infection microbiologiquement documentée est présentée dans le tableau 6. Cependant ces données sont limitées (intervalles de confiance à 95 % larges).

Tableau 6. Résultats du critère de jugement secondaire : éradication microbiologique chez les patients ayant eu une infection microbiologiquement documentée

Etudes	Groupes de traitement				Différence (comparateur – lévofloxacine) [IC 95%]
	Lévofloxacine		Comparateurs		
	n/N	%	n/N	%	
Etude B16					
Population ITTm	134/180	74,4	117/182	64,3	[-19,9;-0,4]
Population PP	129/149	86,6	111/141	78,7	[-16,9;1,2]
Bactéries aérobies Gram +	118/132	91,8	94/122	77,0	[-21,9;-2,8]
<i>Staphylococcus aureus</i>	58/64	90,6	45/58	77,6	[-26,8;0,7]
Bactéries aérobies Gram -	89/97	89,4	80/109	73,4	[-28,8;-7,9]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16/20	-	11/14	-	-
Etude B17					
Population ITTm	76/114	66,7	88/129	68,2	[-10,7;13,8]
Population PP	67/84	79,8	82/97	84,5	[-7,0;16,6]
Bactéries aérobies Gram +	103/121	85,1	110/123	89,4	[-4,5;13,1]
<i>Staphylococcus aureus</i>	36/40	90,0	39/44	88,6	[-15,8;13,1]
Bactéries aérobies Gram -	57/66	86,4	53/64	82,8	[-16,7;9,6]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8/11	-	7/10	-	-
Etude de Graham et al.					
Population PP	82/98	83,7	70/98	71,4	[-24,3;-0,2]
Bactéries aérobies Gram +	93/108	86,1	75/101	74,3	[-23,1;-0,6]
SASM*	50/56	89,3	35/49	71,4	[-33,9;-1,8]
SARM*	4/5	-	2/3	-	-
Bactéries aérobies Gram -	37/44	84,1	31/45	68,9	[-33,7;3,2]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4/7	-	5/6	-	-

* *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des essais cliniques

La proportion des patients sous lévofloxacine ayant eu au moins un événement indésirable a été de 34 % dans l'étude B16, 53 % dans l'étude B17 et 46 % dans l'étude de Graham et *al.*. Les événements indésirables les plus fréquents chez les patients ayant reçu la lévofloxacine (données groupées des études B16, B17 et de Graham et *al.*) ont été d'ordre digestif, notamment nausées (6,3 %) et constipation (6 %), suivis de diarrhée, vomissements et dyspepsies survenant chez 3 à 4 % des patients. Les autres événements indésirables fréquents ont été : céphalées (4,7 %), insomnie (4,3 %) et prurit (3,4 %).

Dans les trois études, la fréquence des événements indésirables a été similaire entre les groupes lévofloxacine et les groupes comparateurs.

Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été de 2,9 % dans l'étude B16, 6,7 % dans l'étude de Graham et *al.* et 6,2 % dans l'étude B17. La fréquence de ces arrêts a été similaire entre le groupe de sujets traités par lévofloxacine et les groupes comparateurs.

Dans l'étude B16, quatre sujets (1,9 %) traités par lévofloxacine ont eu au moins un événement indésirable grave. Ce chiffre était de 10 (6,8%) dans l'étude B17. La proportion de patients avec événement indésirable grave dans le groupe lévofloxacine était similaire à celle retrouvée dans les groupes comparateurs. L'événement indésirable grave était lié au médicament pour deux patients. Il s'agissait d'une pancréatite et d'une phlébite. Deux décès ont été rapportés dans l'étude B16. Il est à noter que dans l'étude de Graham et *al.*, 20 (10 %) patients ont eu au moins un événement indésirable sévère.

9.2.2 Données issues du RCP

De nouveaux effets indésirables ont été ajoutés suite à la procédure d'harmonisation européenne : la rupture ligamentaire, le coma hypoglycémique, l'hypertension intracrânienne bénigne, la tachycardie ventriculaire pouvant entraîner un arrêt cardiaque et les cas fatals d'hépatotoxicité.

Selon le RCP, les patients ont présenté les effets indésirables suivants, classés en fonction de leurs fréquences de survenue dans les études cliniques :

- fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : insomnies, céphalées, sensations vertigineuses, phlébites, troubles digestifs (diarrhées, vomissements et nausées), et élévation des enzymes hépatiques
- rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) : hypoglycémie en particulier chez les patients diabétiques, convulsions, réactions psychotiques, tachycardie, hypotension artérielle, tendinite, insuffisance rénale aigüe
- de fréquence indéterminée : tachycardie ventriculaire, arythmie ventriculaire avec torsades de pointes, coma hypoglycémique, hypertension intra-crânienne bénigne, diarrhée hémorragique, atteinte hépatique sévère, ruptures tendineuses.

9.2.3 Rapport de l'EMA

Dans son rapport final européen de mai 2012, le Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) de l'EMA a jugé que le profil de tolérance de la lévofloxacine était similaire à celui de la moxifloxacine après une évaluation de nature qualitative, en termes de risques importants d'hypersensibilité, de troubles hématologiques sévères, de neurotoxicité, d'hépatotoxicité, d'insuffisance rénale, de réactions cutanées et de troubles visuels sévères. Les risques d'hypoglycémie sévère et de toxicité musculaire, ligamenteuse, et tendineuse semblent augmentés pour la lévofloxacine par rapport à la moxifloxacine. L'inverse a été retrouvé pour la toxicité cardiaque et les affections gastro-intestinales sévères.

Il est à noter que le PRAC a discuté du risque de décollement rétinien sous fluoroquinolones (suite à un signal) en avril 2013, dont la responsabilité est à ce jour non identifiée.

09.3 Résumé & discussion

Efficacité

Dans trois études cliniques contrôlées de non infériorité, randomisés, ouvertes, réalisées chez des patients hospitalisés, la lévofloxacine (IV et/ou PO) a été comparée à deux protocoles de traitement :

- ticarcilline/clavulanate de potassium (3g/100mg IV toutes les 4 à 6 heures) suivi d'amoxicilline/acide clavulanique PO (500mg/125mg x3/j ou 875mg x2/j) dans l'étude B16 (n=412) et l'étude de Graham et al. (n=399),
- imipenem/cilastatine sodique IV (500mg/500mg/20mg x4/j) suivi de ciprofloxacine PO (750mg x2/j) dans l'étude B17 (n=311).

Le critère de jugement principal était le succès clinique défini par la résolution des signes et symptômes dus à l'infection ou bien à la résolution incomplète de signes et symptômes sans antibiothérapie supplémentaire requise. Le seuil de non-infériorité choisi était de 15 % dans les études B16 et B17, et non précisé dans l'étude de Graham et al.

La lévofloxacine, administrée pendant 10 à 11 jours en moyenne a été non-inférieure au protocole TC/AC, au seuil de 15 %, à la posologie de 488 mg x2/j dans l'étude B16 uniquement. Dans la population cliniquement évaluable, les pourcentages de succès clinique évalués entre 2 et 5 jours ont été de 88 % chez les patients traités par lévofloxacine contre 83,4 % chez les patients traités par TC/AC dans l'étude B16. Dans l'étude B17, ces pourcentages ont été de 82,1 % dans le groupe levofloxacine contre 88,2 % pour les sujets traités par imipenem/cilastatine sodique suivi de ciprofloxacine ; la non-infériorité n'a pas été démontrée. En l'absence de seuil de non-infériorité précisé dans l'étude de Graham et al., les résultats sont considérés comme descriptifs avec respectivement 84,1 % contre 80,3 % de succès cliniques dans les groupes levofloxacine et TC/AC.

Remarques :

La pertinence clinique de ces données est discutable compte tenu de l'ancienneté des études et des comparateurs utilisés.

De plus, les inclusions ont été très majoritairement des abcès ou des infections de plaies, situations dans lesquelles la chirurgie ou les soins de drainage sont prépondérants, rendant difficile l'évaluation de l'efficacité propre à l'antibiothérapie. Dans ces trois études, la majorité des infections étaient peu sévères (ulcères et plaies infectées, abcès), le pourcentage d'infections sévères allant de 16 à 20 %. La lévofloxacine est déconseillée dans le traitement des infections à SARM connues ou suspectées (voir RCP : 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

En conséquence, la transposabilité des résultats aux infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes est très limitée.

L'efficacité clinique de TAVANIC est donc mal établie chez les patients avec des infections cutanées graves et/ou dues à des bactéries multirésistantes.

Tolérance

A la suite d'une procédure d'harmonisation européenne des RCP de TAVANIC au cours de laquelle les données de sécurité d'emploi ont été réévaluées et les effets indésirables suivants ont été ajoutés au RCP : rupture ligamentaire, coma hypoglycémique, hypertension intracrânienne bénigne, tachycardie ventriculaire pouvant entraîner un arrêt cardiaque, et des cas fatals d'hépatotoxicité.

Selon l'EMA, le profil de tolérance de la lévofloxacine est similaire à celui de la moxifloxacine. Les risques d'hypoglycémies sévères et de toxicité musculaire, ligamenteuse, et tendineuse semblent augmentés pour la lévofloxacine par rapport à la moxifloxacine. L'inverse a été trouvé pour la toxicité cardiaque et les affections gastro-intestinales sévères.

09.4 Programme d'études

Sans objet.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous comporte en général des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables. Il y a de nombreux choix possibles, dépendant des bactéries et de leur niveau de résistance.

Les spécialités TAVANIC per os ou intra-veineux n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique du fait :

- de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes,
- de son spectre d'action et son profil de tolérance, limitant son utilisation aux cas où les antibiotiques recommandés dans le traitement initial sont jugés inappropriés,
- de la pression de sélection exercée par les fluoroquinolones,
- et de l'existence d'alternative thérapeutique y compris sur les souches multirésistantes.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► Les infections compliquées de la peau et des tissus mous sont constituées d'entités cliniques très différentes dont les conditions de survenue, la prise en charge thérapeutique et le pronostic sont variables depuis l'ulcère, les plaies infectées, les abcès, l'érysipèle et les pieds diabétiques jusqu'aux formes les plus graves de dermohypodermes bactériennes et de fasciites nécrosantes.

► La spécialité TAVANIC entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité n'est pas établi dans les infections cutanées graves et/ou dues à des germes multirésistants.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, y compris pour les germes multirésistants.

► Les spécialités TAVANIC n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique du fait :

- de la documentation insuffisante de l'efficacité clinique dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes,
- de son spectre d'action et profil de tolérance, limitant son utilisation aux situations dans lesquelles les antibiotiques recommandés dans le traitement initial sont jugés inappropriés,
- de la pression de sélection exercée par les fluoroquinolones,
- et de l'existence d'alternative thérapeutique y compris sur les souches multirésistantes.

► Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique des infections compliquées de la peau et des tissus mous, dans la population des patients relevant d'un traitement par TAVANIC est faible compte tenu du nombre vraisemblablement restreint de patients concernés.

Disposer de nouvelles molécules pour faire face à la diffusion de bactéries pathogènes ayant acquis des mécanismes de résistance aux antibiotiques constitue un besoin de santé publique.

Dans les infections cutanées de la peau et des tissus mous, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TAVANIC sur la réduction de la morbidité par rapport aux thérapeutiques utilisées en pratique actuelle, au vu des données disponibles.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, en particulier du fait que ces études ont inclus un faible pourcentage de patients ayant des infections sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes.

Compte tenu de ces éléments et de la pression de sélection exercée par les fluoroquinolones, TAVANIC ne représente donc pas une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour TAVANIC dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TAVANIC est insuffisant dans l'indication des infections compliquées de la peau et des tissus mous pour une prise en charge par la solidarité nationale.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

011.3 Population cible

Sans objet.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « infections compliquées de la peau et des tissus mous » et aux posologies de l'AMM.

ANNEXE (MODIFICATIONS DU RCP)

1- Modifications spécifiques à la présentation sous forme de comprimés

Anciens libellés du RCP TAVANIC 500 mg, comprimé pelliculé sécable	Nouveaux libellés du RCP (depuis le 31/01/2013) TAVANIC 500 mg, comprimé pelliculé sécable
4.1 Indications thérapeutiques Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la lévofloxacine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées chez l'adulte au traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la lévofloxacine telles que: • sinusites aiguës, • exacerbations aiguës des bronchites chroniques, • pneumonies communautaires, • prostatites, • pyélonéphrites aiguës, • infections biliaires, • infections intestinales. <u>Situations particulières :</u> Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	4.1 Indications thérapeutiques Tavanic est indiqué chez les adultes pour le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1) : • Sinusites aiguës bactériennes. • Exacerbations aiguës de bronchite chronique. • Pneumonies communautaires. • Infections compliquées de la peau et des tissus mous. Pour les infections mentionnées ci-dessus, Tavanic ne doit être utilisé que lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés. • Pyélonéphrites et infections urinaires compliquées (voir rubrique 4.4). • Prostatites chroniques bactériennes. • Cystites non compliquées (voir rubrique 4.4). • Maladie du charbon : prophylaxie post-exposition et traitement curatif (voir rubrique 4.4). Tavanic 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 Ce médicament est administré en une ou deux prises quotidiennes. La posologie est fonction de l'indication, de la gravité et du siège de l'infection, de la sensibilité du germe en cause, et du poids du sujet. En cas de traitement initial par la forme injectable, le relais par voie orale peut en général être pris après quelques jours, selon l'état du patient. Compte tenu de la bioéquivalence des formes orale et parentérale, la posologie reste la même (voir rubrique 5.2). [...] <u>Mode d'administration</u> Les comprimés doivent être administrés par voie orale. Les comprimés peuvent être pris pendant ou entre les repas (voir rubriques 4.5 et 5.2).	4.2 Posologie et mode d'administration Les comprimés de Tavanic 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 Tavanic 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. [...] <u>Mode d'administration</u> Les comprimés de Tavanic 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 Tavanic 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).
--	---

2- Modifications spécifiques à la présentation sous forme de solution pour perfusion

Anciens libellés du RCP	Nouveaux libellés du RCP (depuis le 31/01/2013)
4.1 Indications thérapeutiques Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la lévofloxacine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées chez l'adulte aux traitements des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la lévofloxacine telles que : • pneumonies communautaires, bactériémiques ou non, • prostatites, • pyélonéphrites aiguës, • infections biliaires. <u>Situations particulières</u> Traitement curatif de la maladie du charbon. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	4.1 Indications thérapeutiques Tavanic solution pour perfusion 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, Tavanic 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 La solution est administrée en perfusion intraveineuse une à deux fois par jour. La posologie est fonction de l'indication, de la gravité et du siège de l'infection, de la sensibilité du germe en cause, et du poids du sujet. En cas de traitement initial par la forme injectable, le relais par voie orale peut en général être pris après quelques jours, selon l'état du patient. Compte tenu de la bioéquivalence des formes orale et parentérale, la posologie reste la même (voir rubrique 5.2). [...] <u>Mode d'administration</u> La solution pour perfusion doit être exclusivement administrée en perfusion intraveineuse lente. La durée de la perfusion doit être d'au moins 60 minutes pour la présentation 500 mg/100 ml de lévofloxacine et d'au moins 30 minutes pour la présentation 250 mg/50 ml de lévofloxacine.	4.2 Posologie et mode d'administration Tavanic 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 <i>per os</i> par Tavanic 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. [...] <u>Mode d'administration</u> Tavanic 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 Tavanic solution pour perfusion (voir rubrique 4.4).

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

3- Modifications communes aux deux présentations

4.3 Contre-indications	4.3 Contre-indications
Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de : - hypersensibilité à la lévofloxacine, ou à un produit de la famille des quinolones, ou à l'un des excipients, - épilepsie, - antécédents de tendinopathies avec une fluoroquinolone (voir rubriques 4.4 et 4.8), - enfant jusqu'à la fin de la période de croissance et adolescent, en raison de la toxicité articulaire démontrée chez l'animal (voir rubrique 5.3), - allaitement (voir rubrique 4.6).	Les comprimés de lévofloxacine ne doivent pas être utilisés : - chez les patients hypersensibles à la lévofloxacine ou à toute autre quinolone, ou à l'un des excipients 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	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
• <u>Infections à <i>Clostridium difficile</i></u> Comme avec d'autres antibactériens à large spectre, de rares cas de colite pseudo-membraneuse ont été signalées pendant ou après un traitement par lévofloxacine. Il convient alors d'arrêter le traitement par lévofloxacine si celui-ci est en cours, de mettre en route une antibiothérapie adaptée. Dans ce cas, l'utilisation d'inhibiteurs du péristaltisme est contre-indiquée (voir rubrique 4.8). • <u>Tendinites</u> Les tendinites intéressent plus particulièrement le tendon d'Achille et peuvent conduire à une rupture. Elles peuvent survenir dès les premières 48 heures de traitement et devenir bilatérales. Elles touchent préférentiellement les sujets à risque: sujets âgés de plus de 65 ans, sujets soumis à une corticothérapie (y compris inhalée). La présence de ces deux facteurs majeure très nettement le risque de tendinite. Il est nécessaire d'adapter la dose quotidienne chez le sujet âgé en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). L'apparition de signes de tendinite demande un arrêt du traitement, la mise au repos des deux tendons d'Achille par une contention appropriée ou des talonnettes et un avis en milieu spécialisé (voir rubriques 4.3 et 4.8). • <u>Myasthénie</u> La lévofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les sujets atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8). • <u>Sujets prédisposés aux convulsions</u> La lévofloxacine doit être utilisée avec prudence chez des sujets ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs prédisposant à la survenue de convulsions (voir rubrique 4.5).	Les <i>Staphylococcus aureus</i> 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 <i>Escherichia coli</i> 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 <i>E. coli</i> aux fluoroquinolones. Maladie du charbon : L'utilisation chez l'Homme se base sur les données de sensibilité <i>in vitro</i> de <i>Bacillus anthracis</i>, 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. <u>Tendinites et ruptures de tendons</u> 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

- Insuffisants rénaux

Du fait de l'excrétion essentiellement rénale de la lévofloxacin, une adaptation posologique est nécessaire chez les insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

- Photosensibilisation

Eviter l'exposition au soleil ou aux rayonnements UV (lampe à bronzer, solarium,..) pendant la durée du traitement et pendant les 48 heures suivant l'arrêt de celui-ci en raison du risque de photosensibilisation (voir rubrique 4.8).

- Interférences avec les examens biologiques

La lévofloxacin peut inhiber la croissance de *Mycobacterium tuberculosis*, et ainsi faussement négativer le diagnostic bactériologique de tuberculose.

tendinite et de rupture de tendon est augmenté chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez les patients recevant des doses quotidiennes de 1 000 mg et chez les patients sous corticostéroïdes. La dose quotidienne doit être adaptée chez les patients âgés en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). Une surveillance étroite de ces patients est donc nécessaire si la lévofloxacin 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 lévofloxacin 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 lévofloxacin (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 lévofloxacin. Si une DACD est suspectée ou confirmée, la lévofloxacin 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 lévofloxacin 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 lévofloxacin 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 lévofloxacin doit être utilisée chez ces patients, la survenue potentielle d'une hémolyse est à surveiller.

Insuffisants rénaux

Étant donné que la lévofloxacin est excrétée principalement par les reins, la dose de Tavanic doit être adaptée chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

Réactions d'hypersensibilité

La lévofloxacin peut provoquer des réactions d'hypersensibilité graves, potentiellement fatales (allant par exemple de l'angioedème 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 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 lévofloxacin, dans ces populations.
(Voir rubriques 4.2 Personnes âgées, 4.5, 4.8 et 4.9)

Neuropathie périphérique

Des neuropathies périphériques sensitives et sensitivo-motrices ont été rapportées chez des patients recevant des fluoroquinolones, dont la lévofloxacin. Elles peuvent survenir rapidement (voir rubrique 4.8). La lévofloxacin 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 lévofloxacin, 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 lévofloxacin, 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 lévofloxacin 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 lévofloxacin, 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 lévofloxacin, 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 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> et peut donc donner des résultats faussement négatifs dans le diagnostic bactériologique de la tuberculose.													
4.6. Grossesse et allaitement	4.6 Fertilité, grossesse et allaitement													
Grossesse Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la lévofloxacine pendant la grossesse. En effet, bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène, les données cliniques sont encore insuffisantes. Des atteintes articulaires ont été décrites chez des enfants traités par des quinolones, mais à ce jour, aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition in utero n'est rapporté. Allaitement Les fluoroquinolones passent dans le lait maternel. En raison du risque d'atteinte articulaire chez l'enfant, l'allaitement est contre indiqué au cours d'un traitement par fluoroquinolone.	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 Tavanic 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.													
4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables													
Les informations présentées ci-dessous proviennent des études cliniques réalisées chez plus de 5000 patients et des données de surveillance post-marketing. Les fréquences sont définies comme suit: Très fréquent: supérieur à 10 %. Fréquent: 1 % à 10 %. Occasionnel: 0,1 % à 1 %. Rare: 0,01 % à 0,1 %. Très rare: inférieur à 0,01 %. Cas isolés. - Appareil digestif, métabolisme: fréquemment, nausées, diarrhée; occasionnellement, anorexie, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie; rarement, diarrhée sanglante, entéocolite, colite pseudo-membraneuse, (voir rubrique 4.4); très rarement, hypoglycémie en particulier chez le diabétique. - Système nerveux: occasionnellement, céphalées, vertiges, somnolence, insomnie; rarement, paresthésies, tremblements, anxiété, agitation, confusion, convulsions; très	Les informations présentées ci-dessous sont basées sur les données d'études cliniques menées sur plus de 8 300 patients et sur une l'expérience étendue acquise depuis la mise sur le marché. Les fréquences sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 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. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe de systèmes d'organes</th><th>Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)</th><th>Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)</th><th>Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)</th><th>Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>				Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)					
Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)										

rarement, hypoesthésie, troubles visuels et auditifs, troubles du goût et de l'odorat, hallucinations. • Cardio-vasculaire: rarement, tachycardie, hypotension; très rarement, allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.9). • Manifestations cutanéomuqueuses, anaphylactiques ou anaphylactoïdes, pouvant survenir lors de la première prise: occasionnellement, prurit, éruption cutanée, rarement, urticaire, bronchospasme/dyspnée; très rarement, photosensibilisation, œdème de Quincke, hypotension, choc de type anaphylactique; cas isolés d'éruptions bulleuses graves telles que syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ou érythème polymorphe. • Foie: fréquemment, augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT), occasionnellement, augmentation de la bilirubine; très rarement, hépatite. • Rein: occasionnellement, augmentation de la créatininémie; très rarement, insuffisance rénale aiguë (néphrite interstitielle aiguë). • Hématologie: occasionnellement, éosinophilie, leucopénie; rarement, neutropénie, thrombocytopénie; très rarement, agranulocytose; cas isolés d'anémie hémolytique, pancytopenie. • Autres: occasionnellement, asthénie; très rarement, pneumopathie allergique.	Infections et infestations		Infections fongiques dont infections à <i>Candida</i> Résistance du pathogène		
	Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie Éosinophilie	Thrombopénie Neutropénie	Pancytopenie Agranulocytose Anémie hémolytique
	Affections du système immunitaire			Angioœdème Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)	Choc anaphylactique ^a Choc anaphylactoïde ^a (voir rubrique 4.4)
	Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Hypoglycémie en particulier chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.4)	Hyperglycémie Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4)
	Affections psychiatriques	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)

	Affections du système nerveux	Céphalées Sensations vertigineuses	Somnolence Tremblements Dysgeusie	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
	Affections oculaires			Troubles de la vision tels que vision floue (voir rubrique 4.4)	Perte de vision transitoire (voir rubrique 4.4)
	Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges	Acouphènes	Perte de l'audition Altération de l'audition

	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

	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 Hyperhydrose		Nécrolyse épidermique toxique Syndrome de Stevens-Johnson Érythème polymorphe Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4) Vascularite leucocytoclasique Stomatite

	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
	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 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.					
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	5.1 Propriétés pharmacodynamiques				
ANTIBIOTIQUE ANTIBACTERIEN DE LA FAMILLE DES QUINOLONES GROUPE FLUOROQUINOLONES (Code ATC: J01MA) La lévofloxacin est un antibiotique de synthèse à large spectre, appartenant au groupe	Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques de la famille des quinolones, fluoroquinolones, code ATC : J01MA12 La lévofloxacin est un antibiotique de synthèse de la classe des fluoroquinolones. Elle est l'énantiomère S (-) de la substance active racémique ofloxacin.				

des fluoroquinolones. La lévofloxacin est l'énantiomère S (-) (forme levogyre) du racémique ofloxacin.

Mode d'action

Comme les autres antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, la lévofloxacin agit sur le complexe ADN-ADN-gyrase et sur la topoisomérase IV.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques provisoires sont proposées ci-dessous. Elles séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes :

$S \leq 1 \text{ mg/l}$ et $R > 2 \text{ mg/l}$ pour toutes les bactéries, excepté pour le pneumocoque dont les concentrations sont : $S \leq 2 \text{ mg/l}$ et $R > 2 \text{ mg/l}$.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
<i>Bacillus anthracis</i> **	
<i>Staphylococcus aureus</i> méti-S*	
<i>Staphylococcus coagulase négative</i> méti-S	
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	
<i>Streptococcus</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> péni- S/I/R*	
Aérobies à Gram négatif	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	50 - 75 %
<i>Branhamella catarrhalis</i> *	
<i>Citrobacter freundii</i> *	15 - 20 %
<i>Enterobacter cloacae</i> *	10 - 20 %
<i>Escherichia coli</i> *	5 - 15 %
<i>Haemophilus influenzae</i> *	
<i>Haemophilus para-influenzae</i> *	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3 - 15 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	10 - 15 %
<i>Morganella morganii</i> *	
<i>Proteus mirabilis</i> *	
<i>Proteus vulgaris</i>	

Mécanisme d'action

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

Relations PK/PD

L'activité bactéricide de la lévofloxacin dépend du rapport entre la concentration sérique maximale (Cmax) 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 lévofloxacin 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 lévofloxacin.

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

Concentrations critiques

Les concentrations critiques recommandées par l'EUCAST pour la lévofloxacin, 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 lévofloxacin (version 2.0, 01-01-2012) :

Pathogène	Sensible	Résistant
Entérobactéries	$\leq 1 \text{ mg/L}$	$> 2 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$\leq 1 \text{ mg/L}$	$> 2 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$\leq 1 \text{ mg/L}$	$> 2 \text{ mg/L}$
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 1 \text{ mg/L}$	$> 2 \text{ mg/L}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	$\leq 2 \text{ mg/L}$	$> 2 \text{ mg/L}$
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	$\leq 1 \text{ mg/L}$	$> 2 \text{ mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{2,3}	$\leq 1 \text{ mg/L}$	$> 1 \text{ mg/L}$
<i>Moraxella catarrhalis</i> ³	$\leq 1 \text{ mg/L}$	$> 1 \text{ mg/L}$
Concentrations critiques non liées à l'espèce ⁴	$\leq 1 \text{ mg/L}$	$> 2 \text{ mg/L}$

1. Les concentrations critiques définies pour la lévofloxacin correspondent aux fortes doses.
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 *H. influenzae*.

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Salmonella</i> * <i>Serratia marcescens</i> <i>Shigella</i> * Anaérobies <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Propionibacterium</i> Autres micro-organismes <i>Chlamydia pneumoniae</i> * <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> * <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> * <i>Ureaplasma urealyticum</i>	20 - 50% 10 %	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 . 4. Les concentrations critiques correspondent à des doses orale ou intraveineuse de 500 mg x 1 à 500 mg x 2.
ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES (in vitro de sensibilité intermédiaire) Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecalis</i> Anaérobies <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Prevotella</i> ESPÈCES RÉSISTANTES Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus aureus</i> méti-R <i>Staphylococcus coagulase négative</i> méti-R	0 - 30 % 20 %	ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES Bactéries aérobies à Gram positif <i>Bacillus anthracis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Streptocoques, groupes C et G</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Bactéries aérobies à Gram négatif <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus para-influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia rettgeri</i> Bactéries anaérobies <i>Peptostreptococcus</i> Autres <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

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.