

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LOGIFLOX 400 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de loméfloxacin 441,6 mg

Quantité correspondant à loméfloxacin base 400,0 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Excipient : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

LOGIFLOX 400 mg comprimé pelliculé sécable est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la loméfloxacin avant d'initier le traitement.

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

Chez l'adulte

Cystites aiguës non compliquées de la femme

Dans les cystites aiguës non compliquées de la femme, LOGIFLOX doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections sont jugés inappropriés.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Femme adulte :

400 mg par jour, soit 1 comprimé dosé à 400 mg, en une prise quotidienne, de préférence le soir.

Durée de traitement

3 jours.

Population pédiatrique

LOGIFLOX 400 mg, comprimé pelliculé sécable est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la fin de la période de croissance (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau.

Les comprimés peuvent être pris indifféremment au cours ou entre les repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé :

- chez les enfants ou adolescents en période de croissance (en raison du risque d'arthropathies sévères touchant électivement les grosses articulations),
- chez les patients ayant une hypersensibilité à la loméfloxacin, à d'autres quinolones ou à l'un des composants de ce médicament (voir rubrique 6.1),
- chez les patients avec antécédents de tendinopathie liée à l'administration de quinolones (voir rubriques 4.4 et 4.8),
- en cas d'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de loméfloxacin 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 loméfloxacin devra être instauré uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique et après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).

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 loméfloxacin 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.

Risque d'anévrisme et de dissection aortiques, et régurgitation/incompétence 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 la valve mitrale après la prise de fluoroquinolones. Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de régurgitation/incompétence 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 des bénéfices potentiels et des risques encourus, et qu'après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques en cas d'antécédents familiaux confirmés d'anévrisme ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou en cas d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique ou encore de valvulopathie cardiaque préexistant(e) diagnostiqué(e), ou en présence d'autres facteurs de risque ou conditions prédisposant

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

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

- à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par ex. 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 conseillé aux patients de consulter un médecin dans un service d'urgence.

Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, d'apparition de nouvelles palpitations cardiaques ou du développement d'un œdème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

Infections urinaires

L'expérience du traitement des infections urinaires hautes compliquées par la loméfloxacin est limitée chez les patients bactériémiques.

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 *Escherichia coli* aux fluoroquinolones.

Photosensibilité

La loméfloxacin peut provoquer des réactions de photosensibilité. Les patients traités par loméfloxacin doivent éviter l'exposition au soleil ou aux rayonnements ultraviolets pendant le traitement par la loméfloxacin et également pendant 3 jours après l'arrêt de celui-ci (voir rubrique 4.8).

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie, y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, ont été rapportées avec des quinolones. Elles peuvent survenir dès la première prise et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Des manifestations allergiques ont été rapportées avec LOGIFLOX (voir rubrique 4.8). Si de tels symptômes se produisent avec LOGIFLOX, le traitement doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place.

Tendinite et rupture 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 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 loméfloxacin 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.

Système nerveux central

La loméfloxacin doit être utilisée avec prudence chez les malades ayant des antécédents de convulsions (voir rubrique 4.8).

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 loméfloxacin 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 cardiaques

D'autres substances de la classe des fluoroquinolones ont été associées à des cas d'allongement de l'intervalle QT.

Infections secondaires

Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation de la loméfloxacin, en particulier pendant une période prolongée, peut favoriser la croissance de souches non sensibles. Une évaluation répétée de l'état du patient est essentielle. Si une infection secondaire se développe pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Une émergence de résistance ou une sélection de souches résistantes est possible, en particulier lors de traitements au long cours et/ou d'infections nosocomiales, notamment parmi les staphylocoques et les *Pseudomonas*.

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

Chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés avec des quinolones. Bien qu'aucun cas d'hémolyse n'ait été rapporté avec la loméfloxacin, sa prescription chez ces personnes doit prendre en compte ce risque, et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est recommandé. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.

Interactions avec les tests de laboratoire

L'activité de la loméfloxacin sur *Mycobacterium tuberculosis* peut être de nature à négativer la recherche de BK, en particulier au cours de la tuberculose pulmonaire ou ostéo-articulaire.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Fer

Diminution de l'absorption digestive de la loméfloxacin. Prendre les sels de fer à distance de la loméfloxacin (plus de 2 heures, si possible).

+ Strontium

Diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance de la loméfloxacin (plus de deux heures si possible).

+ Zinc

Diminution de l'absorption digestive de la loméfloxacin. Prendre les sels de zinc à distance de la loméfloxacin (plus de 2 heures si possible).

+ Antivitamines K

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la loméfloxacin et après son arrêt.

+ Sucralfate

Diminution de l'absorption digestive de la loméfloxacin. Prendre le sucralfate à distance de la loméfloxacin (plus de 2 heures, si possible).

Associations à prendre en compte

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

Possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

+ Mycophénolate mofetil

Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées: il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la loméfloxacin 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 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

Le passage dans le lait n'a pas été évalué. L'administration de ce médicament fait contre-indiquer l'allaitement, en raison du passage des fluoroquinolones dans le lait maternel et du risque articulaire pour le nouveau-né allaité.

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

Comme lors de tout traitement susceptible d'entraîner des manifestations neuro-sensorielles (voir rubrique 4.8), il convient d'avertir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines de ce risque potentiel.

4.8. Effets indésirables

- **Affections gastro-intestinales** : gastralgies, nausées, vomissements et diarrhée.
- **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : photosensibilisation (voir rubrique 4.4), érythème, prurit, urticaire, œdème de Quincke.
- **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif ***: tendinite et rupture du tendon d'Achille qui peuvent survenir dès les premières 48 heures et devenir bilatérales, myalgies, arthralgies (voir rubriques 4.3, 4.4).
- **Affections du système nerveux***: convulsions (voir rubrique 4.4), confusion, céphalées, vertiges, paresthésies.
- **Affection du système immunitaire** : choc de type anaphylactique (voir rubrique 4.4).
- **Affections cardiaques****
- **Affections vasculaires****

* 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, dépression, fatigue, troubles de la mémoire, troubles du sommeil 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 fatale), et de régurgitation/incompétence 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 : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Chez le volontaire sain, la dose de 1200 mg par jour a été bien tolérée.

En cas de surdosage, il n'existe pas de traitement spécifique. Le traitement est symptomatique (lavage gastrique, réhydratation...).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : fluoroquinolone, code ATC : J01MA07.

La loméfloxacin est un antibiotique de synthèse, appartenant à la famille des quinolones, au groupe des fluoroquinolones.

Mécanisme d'action

En inhibant l'ADN gyrase bactérienne, la loméfloxacin bloque la synthèse de l'ADN. La loméfloxacin est bactéricide.

Effets pharmacodynamiques

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes :

Recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM)

S ≤ 1 mg/l et R > 2 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'information 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 prévalence de la résistance locale.

Classification des espèces en fonction de la sensibilité à la loméfloxacin :

Classes
<u>ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES</u> Aérobies à Gram positif <i>Staphylococcus métiline-sensible</i> Aérobies à Gram négatif <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Espèces instamment sensibles</u> (résistance acquise > 10%) Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter (essentiellement Acinetobacter baumannii) (+)</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia (+)</i> <i>Pseudomonas aeruginosa (+)</i> <i>Serratia</i>
<u>ESPÈCES NATURELLEMENT RÉSISTANTES</u> Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus métiline-résistant (+) (1)</i> <i>Streptococcus</i>

(+) La prévalence de la résistance bactérienne est ≥ 50 % en France.

(1) La fréquence de résistance à la pénicilline est environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La loméfloxacin, par voie orale, est rapidement et presque totalement absorbée (biodisponibilité absolue supérieure à 98 %).

Après administration orale unique de 400 mg, le pic sérique est atteint en 1 heure à 1 heure $\frac{1}{2}$, et se situe en moyenne entre 2,5 et 3,5 $\mu\text{g/ml}$.

Les repas ralentissent légèrement l'absorption de la loméfloxacin. L'absence d'impact, notamment sur les C_{max} , n'est pas établie.

L'administration des sels d'aluminium et/ou de magnésium diminue fortement (50 %) la biodisponibilité et à un degré moindre le sucralfat (25 %).

Distribution

Après administration orale, la loméfloxacin diffuse largement dans l'organisme et pénètre, en particulier dans la salive, les sécrétions bronchiques, la muqueuse bronchique, la prostate et le liquide prostatique, le liquide interstitiel, les larmes, les érythrocytes et les macrophages, l'urine, la sueur, le sperme.

Le volume apparent de distribution est de 1,5 à 2 l/kg.

Le faible taux de liaison aux protéines plasmatiques de la loméfloxacin, d'environ 10 %, est insuffisant pour provoquer une interaction médicamenteuse cliniquement significative.

L'état d'équilibre est atteint en 48 heures lors des traitements à prise journalière unique. Chez le sujet à fonction rénale normale, il n'y a pas d'accumulation.

Vingt-quatre heures après une prise unique de 200, 400 ou 800 mg de loméfloxacin, les concentrations sériques sont en moyenne, respectivement, de 0,10 - 0,24 et 0,61 mg/l.

Élimination

La loméfloxacin est peu métabolisée (10 %).

Environ 65 % de la dose journalière par voie orale est excrétée dans l'urine des patients à fonction rénale normale sous forme inchangée, et environ 10 % dans les fèces.

Quatre heures après l'administration de 400 mg de loméfloxacin, les concentrations urinaires sont supérieures à 400 mg/l, et restent supérieures à 35 mg/l pendant au moins 24 heures. L'excrétion urinaire de la loméfloxacin est pratiquement complète après 72 heures.

La clairance rénale est de 200 ml/min; elle est indépendante de la dose. L'élimination urinaire s'effectue par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

Chez le sujet âgé, la cinétique de la loméfloxacin n'est pas significativement modifiée tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 40 ml/mn.

Chez l'insuffisant hépatique, les paramètres cinétiques de la loméfloxacin ne sont pas modifiés, compte-tenu de sa faible métabolisation hépatique.

Chez l'insuffisant rénal, compte-tenu de l'élimination rénale de la loméfloxacin, il existe une corrélation entre son élimination et l'état de la fonction rénale : sa demi-vie d'élimination est augmentée.

La loméfloxacin est peu dialysable (3 % en 4 heures).

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carmellose calcique, hydroxypropylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, stéarate de macrogol 40.

Pelliculage : macrogol 400, hypromellose, dioxyde de titane.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C a à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).

100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BIOCODEX BENELUX
SQUARE MARIE CURIE 20
1070 BRUXELLES
BELGIQUE

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

- 34009 334 597 5 8: 3 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).
- 34009 558 547 1 5: 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

09/09/1994

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

19/11/2020

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.