

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup>Mylan-Levofloxacin

lévofloxacine comprimés

Lévofloxacine (sous forme de lévofloxacine semi-hydratée)

250 mg et 500 mg

Agent antibactérien

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Toronto, Ontario  
M8Z 2S6

Date de révision :  
Le 17 avril 2015

Numéro de contrôle : 180761

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	20
SURDOSAGE .....	22
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	27
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>28</b>
ESSAIS CLINIQUES.....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	45
MICROBIOLOGIE .....	53
TOXICOLOGIE .....	59
RÉFÉRENCES .....	65
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>68</b>

## Pr MYLAN-LEVOFLOXACINE

Lévofloxacine Comprimés  
Lévofloxacine (sous forme de lévofloxacine semi-hydratée)

250 mg et 500 mg

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimé 250 mg, 500 mg	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section <b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</b></i>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés de MYLAN-LEVOFLOXACIN est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections bactériennes suivantes, causées par des souches sensibles des micro-organismes cités.

##### **Infections des voies respiratoires supérieures**

Sinusite aiguë (légère à modérée) causée par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

##### **Infections des voies respiratoires inférieures**

Exacerbations aiguës de bronchite chronique d'origine bactérienne (légères à modérées) causées par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* ou *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

Pneumonie extra-hospitalière (légère, modérée ou grave) causée par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (y compris les souches pénicillino-résistantes), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ou *Mycoplasma pneumoniae* (voir **POSOLOGIE**

## ET ADMINISTRATION et *Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES*).

Pneumonie nosocomiale causée par : *Staphylococcus aureus* méthicillino-sensible, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*. Un traitement adjuvant devrait être entrepris selon le tableau

clinique. Dans les cas où l'on a documenté ou l'on soupçonne la présence de *Pseudomonas aeruginosa*, il est recommandé d'administrer un traitement d'association comportant une bêta-lactamine qui agit contre *Pseudomonas*.

### **Infections de la peau et des annexes cutanées**

Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées (légères à modérées) causées par *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes*.

Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées (légères à modérées), à l'exclusion des brûlures, causées par *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* méthicillino-sensible, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis* ou *Streptococcus agalactiae*.

### **Infections urinaires**

Infections compliquées des voies urinaires (légères à modérées) causées par *Enterococcus (Streptococcus) faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* ou *Pseudomonas aeruginosa* (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et ***Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES***).

Infections non compliquées des voies urinaires (légères à modérées) causées par *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ou *Staphylococcus saprophyticus*.

Pyélonéphrite aiguë (légère à modérée) causée par *Escherichia coli* (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et ***Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES***).

Prostatite bactérienne chronique causée par *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* ou *Staphylococcus epidermidis*.

Il faut procéder aux cultures et aux antibiogrammes appropriés avant de mettre en route le traitement afin d'isoler et identifier les germes en cause et de déterminer leur sensibilité à la lévofloxacine. On pourra amorcer le traitement par la lévofloxacine avant de connaître les résultats de ces tests, quitte à ajuster l'antibiothérapie quand on recevra les résultats.

Comme avec d'autres médicaments de cette classe, certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* peuvent acquérir une résistance assez rapidement durant un traitement par la lévofloxacine. Des cultures et des antibiogrammes périodiques au cours du traitement renseigneront non seulement sur l'effet thérapeutique de l'antibiotique mais aussi sur l'apparition possible d'une résistance bactérienne.

**Gériatrie (> 65 ans) :**

L'absorption du médicament ne semble pas être influencée par l'âge. Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie en fonction de l'âge uniquement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers**).

**Pédiatrie (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

**CONTRE-INDICATIONS**

Les comprimés de MYLAN-LEVOFLOXACIN est contre-indiqué chez les personnes qui ont des antécédents d'hypersensibilité à la lévofloxacine, aux quinolones ou à l'un des constituants du produit. Pour une liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

MYLAN-LEVOFLOXACIN est également contre-indiquée chez les personnes qui ont des antécédents de tendinite ou de rupture de tendon associés à l'emploi d'un antibiotique de la famille des quinolones.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### Mises en garde et précautions importantes

- Lévoﬂoxacine a été associé chez certains patients à l’allongement de l’intervalle QT à l’électrocardiogramme (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**).
- Des réactions d’hypersensibilité et/ou anaphylactiques graves ont été signalées chez des sujets qui recevaient des quinolones, y compris lévoﬂoxacine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire**).
- Des crises convulsives peuvent être associées au traitement par des quinolones. MYLAN-LEVOFLOXACIN doit être utilisé avec prudence en présence d’un trouble du SNC, confirmé ou soupçonné, prédisposant aux convulsions ou susceptible d’abaisser le seuil épiléptogène (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique**).
- Les fluoroquinolones, y compris MYLAN-LEVOFLOXACIN peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il faut éviter d’administrer MYLAN-LEVOFLOXACIN aux patients ayant des antécédents connus de myasthénie grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculosquelettique**).
- Les fluoroquinolones, y compris MYLAN-LEVOFLOXACIN, sont associés à un risque accru de tendinite et de rupture d’un tendon peu importe l’âge du patient. Ce risque est d’autant plus important chez les personnes plus âgées (habituellement de plus de 60 ans), chez les patients prenant des corticostéroïdes et chez ceux ayant subi une greffe de rein, de cœur ou de poumon (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculosquelettique**).

### **Généralités**

L’administration de lévoﬂoxacine a augmenté l’incidence et la gravité des ostéochondroses chez le rat et le chien immatures. D’autres quinolones produisent des érosions semblables au niveau des articulations portantes et d’autres signes d’arthropathie chez des animaux immatures de diverses espèces. Par conséquent, la lévoﬂoxacine ne doit pas être prescrite avant la puberté (voir **Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE**).

Bien que la lévoﬂoxacine soit soluble, il faut maintenir une hydratation suffisante chez les sujets traités par MYLAN-LEVOFLOXACIN pour prévenir la formation d’une urine trop concentrée. De rares cas de cristallurie ont été notés chez des sujets recevant d’autres quinolones à fortes doses en présence d’une urine alcaline. Même si aucun cas de cristallurie n’a été signalé durant les essais cliniques sur la lévoﬂoxacine, il faut conseiller aux patients de boire beaucoup de liquides.

Durant un traitement de longue durée par la lévoﬂoxacine ou tout autre antibiotique, il est recommandé d’évaluer périodiquement les fonctions organiques, notamment les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### Maladies transmises sexuellement

La lévofloxacine n'est pas indiquée dans le traitement de la syphilis ni de la gonorrhée. La lévofloxacine n'est pas efficace dans le traitement de la syphilis. Les antibiotiques administrés à fortes doses pendant de courtes durées pour traiter la gonorrhée peuvent masquer ou retarder les symptômes de la syphilis durant la phase d'incubation. Toutes les personnes qui ont contracté une gonorrhée devraient subir un examen sérologique de dépistage de la syphilis lors du diagnostic. Les patients traités par des antibiotiques qui ont peu ou pas d'activité contre *Treponema pallidum* doivent subir un autre dépistage sérologique de la syphilis après trois mois.

### Cardiovasculaire

#### **Allongement de l'intervalle QT**

Certaines quinolones, y compris la lévofloxacine, ont été associées à l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme et à des cas peu fréquents d'arythmies cardiaques. Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas très rares de torsades de pointes ont été signalés chez des patients traités par la lévofloxacine, généralement en présence de troubles médicaux concurrents ou de médicaments pris en concomitance. On peut réduire le risque d'arythmies cardiaques en évitant d'utiliser d'autres médicaments concomitants qui allongent l'intervalle QT, y compris les antibiotiques macrolides, les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques, les antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide) ou de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol) et le cisapride. Il convient par ailleurs d'éviter l'utilisation de la lévofloxacine en présence de facteurs de risque de torsades de pointes, comme l'hypokaliémie, une bradycardie marquée, une cardiomyopathie, et chez les patients présentant une ischémie myocardique ou un allongement congénital de l'intervalle QT (voir **Monographie de produit, PARTIE II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie humaine, Études mesurant les effets sur l'intervalle QT et l'intervalle QT corrigé [QTc]**).

### Endocrinien/métabolisme

#### **Perturbations de la glycémie**

Des perturbations glycémiques, notamment une hyperglycémie et une hypoglycémie symptomatiques, ont été rapportées lors de la prise de quinolones, y compris lévofloxacine. Chez des patients traités par lévofloxacine, certains de ces cas ont été graves. Les perturbations glycémiques se sont produites en général chez des sujets diabétiques qui prenaient des quinolones en même temps qu'un traitement par un agent hypoglycémiant oral (p. ex. glyburide/glibenclamide) et/ou par l'insuline. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée chez ces malades. En cas de réaction hypoglycémique chez un sujet traité par la lévofloxacine, retirer immédiatement la lévofloxacine et instaurer le traitement approprié. Des cas graves d'hypoglycémie et d'hyperglycémie sont également survenus chez des patients n'ayant pas d'antécédents de diabète (voir **EFFETS INDÉSIRABLES et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Antidiabétique**).

Des cas de coma hypoglycémique ont été observés chez des patients atteints de diabète sous MYLAN-LEVOFLOXACIN. Des cas de décès ont été rapportés. Tous les cas de coma hypoglycémique étaient associés à de multiples facteurs de confusion; une relation temporelle avec l'emploi de lévofloxacine a été établie (dans la plupart des cas, le début de l'altération du niveau

de conscience est survenu dans les 3 jours). La prudence est de mise lorsqu'on utilise MYLAN-LEVOFLOXACIN chez des patients atteints de diabète qui prennent en concomitance un agent hypoglycémiant oral et/ou de l'insuline, en particulier chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Antidiabétique**).

### **Gastro-intestinal**

#### **Diarrhées associées à *Clostridium difficile***

Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD) ont été signalées lors de l'utilisation de nombreux antibactériens, y compris la lévofloxacine. Ces diarrhées peuvent varier d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Il est donc important d'envisager le diagnostic de DACD chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon à la suite de l'administration d'un agent antibactérien quel qu'il soit. Des cas de DACD ont été signalés jusqu'à plus de deux mois après l'administration des antibactériens.

Les traitements par agents antibactériens peuvent altérer la flore physiologique du côlon et permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. Ce germe produit des toxines A et B qui contribuent au développement des diarrhées qui lui sont associées. Les DACD peuvent être à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité significatives. Elles peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien.

Si le diagnostic de DACD est suspecté ou confirmé, il faut instaurer des mesures thérapeutiques appropriées. Dans les cas bénins, l'arrêt des agents antibactériens non dirigés contre *Clostridium difficile* suffit habituellement. Pour les cas de gravité moyenne à sévère, il faut envisager l'apport de liquides et d'électrolytes, une supplémentation protéinique et l'administration d'un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Étant donné qu'une intervention chirurgicale peut être nécessaire pour des cas sévères spécifiques, une évaluation chirurgicale devrait être instituée selon l'état clinique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Hépatique**

On a rapporté de très rares cas d'hépatotoxicité sévère (incluant l'hépatite aiguë et des cas mortels) en période de postcommercialisation chez les patients traités par la lévofloxacine. On n'a observé aucun cas d'hépatotoxicité grave associée au médicament au cours des études cliniques portant sur plus de 7 000 patients. Les cas d'hépatotoxicité grave sont généralement survenus dans les 14 jours suivant l'instauration du traitement, et dans les six jours pour la plupart. La majorité d'entre eux n'étaient pas associés à une hypersensibilité. La majorité des cas d'hépatotoxicité mortelle sont survenus chez des patients de 65 ans ou plus et la plupart d'entre eux n'ont pas été associés à une hypersensibilité. Si des signes et des symptômes d'hépatite apparaissent chez un patient, le traitement par la lévofloxacine doit être immédiatement interrompu (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

## **Immunitaire**

### **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques graves et parfois mortelles ont été signalées chez des sujets qui recevaient des quinolones, y compris la lévofloxacine. Ces réactions surviennent souvent après la première dose. Certaines réactions se sont accompagnées de collapsus cardiovasculaire, d'hypotension ou de choc, de convulsions, de perte de connaissance, de fourmillements, d'œdème de Quincke (touchant la langue, le larynx, la gorge ou le visage), d'obstruction des voies aériennes (y compris bronchospasmes, essoufflement et détresse respiratoire aiguë), de dyspnée, d'urticaire, de prurit et d'autres réactions cutanées graves.

L'administration de lévofloxacine doit être suspendue dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Une réaction d'hypersensibilité aiguë grave peut nécessiter l'administration d'adrénaline et d'autres mesures de réanimation (oxygène, solutés i.v., antihistaminiques, corticostéroïdes, amines pressives et rétablissement de la perméabilité des voies aériennes, selon l'état clinique) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des réactions graves et parfois mortelles, certaines attribuables à une hypersensibilité et d'autres de cause incertaine, ont été signalées chez de rares sujets traités par des quinolones, dont la lévofloxacine. Ces réactions peuvent être graves et se produisent habituellement après l'administration de doses multiples. Elles peuvent se manifester par un ou plusieurs des symptômes cliniques suivants : fièvre, éruption ou réactions cutanées sévères (p. ex. syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson), vascularite, arthralgie, myalgie, maladie sérique, pneumonite allergique, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hépatite (y compris hépatite aiguë), ictère, nécrose ou insuffisance hépatique aiguë, anémie (dont hémolytique ou aplasique), thrombopénie (incluant purpura thrombocytopénique thrombotique), leucopénie, agranulocytose, pancytopenie et autres anomalies hématologiques. Dès les premiers signes d'éruption cutanée ou tout autre signe d'hypersensibilité, il faut cesser l'administration de la lévofloxacine et assurer des soins de soutien (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## **Musculosquelettique**

### **Tendinite**

**On a signalé des ruptures tendineuses de l'épaule, de la main et des tendons d'Achille nécessitant une réparation chirurgicale ou entraînant une incapacité prolongée chez des patients qui recevaient des quinolones, y compris LévoFloxacine.** En cas de douleur, d'inflammation ou de rupture tendineuse, il faut mettre fin au traitement par MYLAN-LEVOFLOXACIN et demander au patient de se reposer et de ne pas faire d'effort jusqu'à ce que le diagnostic de tendinite ou de rupture d'un tendon ait été écarté de manière certaine. Le risque de développer une tendinite ou une rupture de tendon liée à la prise d'une fluoroquinolone est encore accru chez les patients âgés (plus de 60 ans habituellement), chez les patients prenant des corticostéroïdes et chez les patients ayant subi une greffe de rein, de cœur ou de poumon. Parmi d'autres facteurs pouvant accroître de manière indépendante le risque de rupture d'un tendon, en plus de l'âge et de l'utilisation de corticostéroïdes, on compte l'activité physique intense, l'insuffisance rénale et des antécédents de troubles de tendons, telle la polyarthrite rhumatoïde. Des cas de tendinite et de rupture tendineuse ont également été signalés chez des patients qui prenaient

des fluoroquinolones et qui ne présentaient pas les facteurs de risque mentionnés ci-dessus. La rupture d'un tendon peut se produire durant le traitement ou à l'issue de celui-ci; on a signalé des cas plusieurs mois après la fin du traitement. En cas de douleur, de gonflement, d'inflammation ou de rupture d'un tendon, il faut mettre fin au traitement par MYLAN-LEVOFLOXACIN.

Il faut conseiller au patient de se reposer dès l'apparition du premier signe de tendinite ou de rupture tendineuse et de communiquer avec son fournisseur de soins de santé pour discuter du passage à un antimicrobien qui ne soit pas une quinolone (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

MYLAN-LEVOFLOXACIN ne devrait pas être utilisée chez des patients ayant des antécédents d'affection ou de trouble tendineux en rapport avec un traitement antérieur par une quinolone (voir **CONTRE- INDICATIONS**).

### **Myasthénie grave**

Les fluoroquinolones ont une activité de blocage neuromusculaire et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Les événements indésirables graves survenus après la commercialisation, y compris des décès et des cas nécessitant une assistance respiratoire, ont été associés à l'administration des fluoroquinolones (dont lévofloxacine) aux personnes ayant une myasthénie grave. Il faut éviter d'administrer MYLAN-LEVOFLOXACIN aux patients ayant des antécédents connus de myasthénie grave (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

### **Neurologique**

#### **Effets sur le SNC et effets psychiatriques**

Des convulsions, des psychoses toxiques et une augmentation de la pression intracrânienne (y compris un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) ont été signalées chez des sujets recevant des quinolones, y compris la lévofloxacine. Les quinolones, dont la lévofloxacine, peuvent aussi stimuler le système nerveux central, ce qui peut provoquer les réactions suivantes : tremblements, instabilité psychomotrice, anxiété, sensation de tête légère, étourdissements, confusion, hallucinations, paranoïa, dépression, cauchemars, insomnie et, rarement, pensées ou gestes suicidaires. Ces réactions peuvent se manifester après la première dose. Si elles surviennent chez des patients traités par la lévofloxacine, il faut retirer le médicament et prendre les mesures qui s'imposent. La lévofloxacine, comme toutes les quinolones, doit être utilisée avec prudence en présence d'un trouble du SNC, confirmé ou soupçonné, prédisposant aux crises convulsives ou susceptible d'abaisser le seuil épileptogène (p. ex. artériosclérose cérébrale grave, épilepsie) ou d'autres facteurs de risque pouvant avoir ces mêmes effets (p. ex. abus d'alcool, certains médicaments comme les AINS et la théophylline, dysfonction rénale). La lévofloxacine doit être prescrite avec circonspection dans les cas de trouble psychiatrique instable (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Neuropathie périphérique**

De rares cas de polyneuropathie axonale sensitive ou sensitivomotrice atteignant les petits et/ou grands axones et entraînant des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou de la faiblesse

ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones, y compris la lévofloxacine. Les symptômes peuvent survenir peu après l'instauration du traitement et peuvent être irréversibles. Le traitement par la lévofloxacine devrait être interrompu si le patient éprouve des symptômes de neuropathie, y compris douleur, sensation de brûlure, fourmillement, engourdissement et/ou faiblesse, ou d'autres altérations de la sensation, y compris la perception du toucher léger, de la douleur, de la température, de la position du corps et des vibrations, afin de prévenir le développement d'une affection irréversible.

### **Rénal**

L'innocuité et l'efficacité de la lévofloxacine chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine  $\leq 80$  ml/min) n'ont pas été étudiées. La lévofloxacine étant excrétée essentiellement par les reins, le risque de réactions toxiques à ce médicament pourrait être plus élevé en présence d'une dysfonction rénale. Les effets potentiels de la lévofloxacine associés aux taux sériques/tissulaires accrus qui sont possibles chez les insuffisants rénaux, comme l'effet sur l'intervalle QTc, n'ont pas été étudiés. Il faudra peut-être ajuster le schéma posologique pour éviter l'accumulation de lévofloxacine résultant d'une réduction de la clairance du médicament. Il convient de procéder à une surveillance clinique étroite et aux examens de laboratoire appropriés avant et durant le traitement en raison de la possibilité d'une élimination réduite de la lévofloxacine. Chez les patients âgés qui sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale réduite, il faut sélectionner la dose avec prudence et il pourrait être utile de surveiller la fonction rénale. Chez les insuffisants rénaux, administrer la lévofloxacine avec prudence (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustements posologiques, Dysfonction rénale et Monographie de produit, PARTIE II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Facteurs influençant la pharmacocinétique, Populations particulières, Insuffisance rénale**).

### **Peau**

#### **Phototoxicité**

Des réactions phototoxiques d'intensité moyenne à grave ont été observées chez des patients qui s'étaient exposés directement au soleil ou à la lumière ultraviolette (UV) pendant qu'ils prenaient des quinolones. Une exposition excessive au soleil ou à la lumière UV devrait être évitée. Toutefois des effets phototoxiques ont été observés chez moins de 0,1 % des sujets au cours des essais cliniques sur la lévofloxacine. La survenue de réactions phototoxiques (p. ex. éruption cutanée) impose l'arrêt du traitement.

### **Populations particulières**

**L'innocuité et l'efficacité de lévofloxacine en comprimés n'ont pas été établies chez les enfants, les adolescents (de moins de 18 ans), les femmes enceintes ou les femmes qui allaitent.**

**Femmes enceintes :** Comme aucune étude suffisante et rigoureusement contrôlée n'a porté sur l'utilisation de la lévofloxacine chez la femme enceinte, on ne prescrira ce médicament pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles pour le fœtus (voir

***Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE***).

**Femmes qui allaitent** : On n'a pas mesuré la concentration de lévofloxacine dans le lait humain. Selon les données concernant l'ofloxacine, on peut présumer que la lévofloxacine passe dans le lait maternel. Vu le risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, il faut soit arrêter l'allaitement soit cesser l'administration de lévofloxacine, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère (voir ***Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE***).

**Pédiatrie (< 18 ans)** : La lévofloxacine n'est pas indiquée pour la prise en charge des patients de moins de 18 ans. Les quinolones, dont la lévofloxacine, sont à l'origine d'arthropathies chez les jeunes animaux de plusieurs espèces (voir ***Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE***). Dans une étude prospective de surveillance à long terme, l'incidence d'affections musculosquelettiques définies dans le protocole a été plus élevée chez les enfants traités par la lévofloxacine pendant 10 jours environ que chez ceux traités par des antibiotiques autres que des fluoroquinolones pendant approximativement 10 jours également (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

**Gériatrie (≥ 65 ans)** : Les propriétés pharmacocinétiques de la lévofloxacine chez les personnes âgées et les adultes plus jeunes ne sont pas significativement différentes lorsqu'on tient compte de la clairance de la créatinine. Toutefois, la lévofloxacine étant largement excrétée par les reins, le risque de réactions toxiques pourrait être plus élevé chez les patients présentant une fonction rénale réduite. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale réduite, il convient de sélectionner la dose avec prudence. Il pourrait aussi être utile de surveiller la fonction rénale.

Il est possible que les personnes âgées soient plus sensibles aux effets sur l'intervalle QT associés aux médicaments (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**).

Les personnes âgées courent un risque plus élevé d'avoir des troubles de tendons graves, dont une rupture de tendon, lors du traitement par des fluoroquinolones comme Mylan-Levofloxacine. Ce risque est encore plus important chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par des corticostéroïdes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculosquelettique**).

Des cas graves et parfois mortels d'hépatotoxicité ont été signalés après la commercialisation chez des patients traités par lévofloxacine. La majorité des cas d'hépatotoxicité mortelle sont survenus chez des patients de 65 ans ou plus et la plupart d'entre eux n'ont pas été associés à une hypersensibilité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique**).

**Effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines**

Des effets indésirables neurologiques comme des étourdissements et une sensation de tête légère peuvent survenir. Par conséquent, les patients doivent savoir comment ils réagissent à la lévofloxacine avant de conduire un véhicule, d'utiliser des machines ou de participer à d'autres activités nécessitant une vivacité mentale et de la coordination.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables du médicament

Au cours des essais cliniques nord-américains de phase III regroupant 7 537 sujets, l'incidence d'événements indésirables survenus pendant le traitement par les comprimés et la préparation injectable lévofloxacine a été comparable à celle observée avec les agents de comparaison. La majorité des événements indésirables ont été considérés légers à modérés; on a jugé qu'ils étaient graves chez 5,6 % des sujets. Parmi les patients qui recevaient des doses multiples de lévofloxacine, 4,2 % ont abandonné le traitement à cause d'événements indésirables. L'incidence des effets indésirables liés au médicament a été de 6,7 %.

Dans les études cliniques, les effets indésirables médicamenteux le plus fréquemment signalés, survenus chez > 3 % de la population étudiée, ont consisté en : nausées, céphalées, diarrhée, insomnie, étourdissements et constipation.

Des effets indésirables graves et autrement importants sont discutés plus en détail dans d'autres sections (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.*

Les données rapportées ci-dessous résultent de l'exposition à lévofloxacine de 7 537 patients répartis dans 29 études cliniques regroupées de phase III. La population étudiée avait un âge moyen de 49,6 ans (74,2 % des patients avaient moins de 65 ans), 50,1 % étaient des hommes, 71,0 % étaient caucasiens et 18,8 % étaient noirs. Les patients étaient traités avec lévofloxacine pour une large variété de maladies infectieuses (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**). La durée de traitement était habituellement de 3 à 14 jours, le nombre moyen de jours de traitement était de 9,6 et le nombre moyen de doses était de 10,2. Les patients recevaient lévofloxacine à la dose de 750 mg une fois par jour ou de 250 mg une fois par jour, ou encore à la dose de 500 mg une ou deux fois par jour. L'incidence globale, le type et la répartition des effets indésirables ont été similaires chez tous les patients traités par lévofloxacine, que ce soit aux doses quotidiennes de 750 mg, 250 mg ou 500 mg ou à la dose biquotidienne de 500 mg.

Le tableau 1.1 ci-dessous rapporte les effets indésirables (identifiés comme vraisemblablement liés au traitement) qui surviennent chez  $\geq 1$  % des patients traités par lévofloxacine.

**Tableau 1.1 : Effets indésirables courants ( $\geq 1\%$ ) rapportés dans les essais cliniques avec Lévoﬂoxacine**

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable	% (n = 7 537)
<b>Infections et infestations</b>	candidose	1
<b>Affections psychiatriques</b>	insomnie	4 <sup>a</sup>
<b>Affections du système nerveux</b>	céphalées	6
	étourdissements	3
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	dyspnée	1
<b>Affections gastro-intestinales</b>	nausées	7
	diarrhée	5
	constipation	3
	douleur abdominale	2
	vomissements	2
	dyspepsie	2
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	éruption cutanée	2
	prurit	1
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	vaginite	1 <sup>b</sup>
<b>Troubles généraux</b>	œdème	1
	douleur thoracique	1

<sup>a</sup>n = 7 274

<sup>b</sup>n = 3 758 (femmes)

**Effets indésirables moins courants déterminés au cours des essais cliniques (< 1%)**

Le tableau 1.2 ci-dessous rapporte les effets indésirables moins fréquents, qui surviennent chez 0,1 % à < 1 % des patients traités par la lévoﬂoxacine.

**Tableau 1.2 : Effets indésirables moins courants (de 0,1 à 1 %) rapportés dans les essais cliniques avec Lévoﬂoxacine**

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	anémie, thrombopénie, granulocytopénie
<b>Affections cardiaques</b>	arrêt cardiaque, palpitations, tachycardie ventriculaire, arythmie ventriculaire
<b>Affections gastro-intestinales</b>	gastrite, stomatite, pancréatite, œsophagite, gastro-entérite, glossite, colite pseudomembraneuse/ <i>C. difficile</i>
<b>Affections hépatobiliaires</b>	anomalies de la fonction hépatique, élévation du taux des enzymes hépatiques, élévation du taux des phosphatases alcalines
<b>Affections du système immunitaire</b>	réaction allergique
<b>Infections et infestations</b>	candidose génitale
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	hyperglycémie, hypoglycémie, hyperkaliémie

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	tendinites, arthralgies, myalgies, douleurs osseuses
<b>Affections du système nerveux</b>	tremblements, convulsions, paresthésies, vertiges, hypertonie, hyperkinésie, anomalies de la marche, somnolence <sup>a</sup> , syncopes
<b>Affections psychiatriques</b>	anxiété, agitation, confusion, dépression, hallucinations, cauchemars <sup>a</sup> , troubles du sommeil <sup>a</sup> , anorexie, activité onirique anormale <sup>a</sup>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	anomalies de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	épistaxis
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	urticaire
<b>Affections vasculaires</b>	phlébite

<sup>a</sup>n = 7 274

Les effets indésirables rares (< 0,1 %) observés au cours des études de phase III comprennent la dyspnée et l'éruption maculopapulaire.

Dans les essais cliniques où des doses multiples ont été administrées, des anomalies ophtalmologiques, entre autres des cataractes et des opacités ponctuées multiples du cristallin, ont été notées chez des patients traités par d'autres quinolones. Le lien entre les médicaments et ces anomalies n'a pas été établi à l'heure actuelle.

La présence de cristaux et de cylindres urinaires a été signalée avec d'autres quinolones.

#### **Observations hématologiques et biologiques anormales**

Anomalies des paramètres de laboratoire observées chez > 2 % des patients recevant des doses multiples de lévofloxacine : baisse de la glycémie (2,1 %).

On ne sait pas si cette anomalie a été causée par le médicament ou par la maladie sous-jacente.

### **Données chez l'enfant**

Au sein d'un groupe de 1 534 patients pédiatriques (âgés de 6 mois à 16 ans) traités par la lévofloxacine pour des infections respiratoires, les enfants âgés de 6 mois à 5 ans ont reçu 10 mg/kg de lévofloxacine deux fois par jour pendant 10 jours environ et les enfants de plus de 5 ans ont reçu 10 mg/kg pendant 10 jours environ jusqu'à un maximum de 500 mg une fois par jour. Le profil des effets indésirables a été similaire à celui observé chez les adultes. Les vomissements et les diarrhées ont été signalés plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes. Cependant, la fréquence des vomissements et des diarrhées a été similaire dans le groupe d'enfants traités par lévofloxacine et le groupe comparatif d'enfants traités par un antibiotique autre qu'une fluoroquinolone.

Un sous-groupe comprenant 1 340 de ces enfants traités par la lévofloxacine pendant 10 jours environ a été inclus dans une étude prospective de surveillance à long terme pour établir l'incidence de pathologies musculosquelettiques définies dans le protocole (arthralgies, arthrites, tendinopathies, anomalies de la marche) sur des périodes de 60 jours et d'un an suivant l'administration de la première dose de lévofloxacine.

Durant la période de 60 jours suivant la première dose, l'incidence des affections musculo-squelettiques définies dans le protocole a été plus élevée chez les enfants traités par la lévofloxacine que dans le groupe-témoin d'enfants traités par un antibiotique autre qu'une fluoroquinolone (2,1 % p/r à 0,9 % respectivement [ $p = 0,038$ ]). Pour 22 des 28 enfants concernés (soit 78 %), les troubles signalés ont été identifiés comme des arthralgies. La même observation a été faite sur la période d'un an qui a suivi, avec une incidence plus importante des affections musculosquelettiques définies par le protocole chez les enfants traités par la lévofloxacine que chez ceux traités par un antibiotique comparateur autre qu'une fluoroquinolone (3,4 % p/r à 1,8 % respectivement [ $p = 0,025$ ]). La majorité des atteintes chez les enfants sous lévofloxacine ont été légères et se sont résolues en moins de sept jours. Elles ont été modérées chez huit enfants et légères chez 35 (76 %).

### **Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

Les effets indésirables identifiés depuis l'homologation de Lévofloxacine sont énumérés au tableau 1.3. Étant donné que ces effets indésirables ont été signalés spontanément par une population de patients d'une taille imprécise, il n'est pas toujours possible d'obtenir une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien causal avec l'exposition au médicament.

**Tableau 1.3 : Déclarations d'effets indésirables médicamenteux après commercialisation**

<b>Classe de systèmes-organs</b>	<b>Effet indésirable</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	pancytopénie, anémie aplasique, leucopénie, anémie hémolytique, éosinophilie, thrombopénie incluant le purpura thrombocytopénique thrombotique, agranulocytose
<b>Affections cardiaques</b>	cas isolés de torsades de pointes, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie
<b>Affections oculaires</b>	uvéite, perturbations de la vision (dont diplopie), diminution de l'acuité visuelle, vision trouble, scotome
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	hypoacousie, acouphènes
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	défaillance multiviscérale, pyrexie, érythème
<b>Affections hépatobiliaires</b>	insuffisance hépatique (cas mortels inclus), hépatite, ictère, nécrose hépatique
<b>Affections du système immunitaire</b>	réactions d'hypersensibilité, parfois mortelles, incluant : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, choc anaphylactique, œdème angioneurotique, maladie sérique
<b>Investigations</b>	allongement du temps de prothrombine, augmentation du Rapport International Normalisé (RIN), augmentation des enzymes musculaires (CPK)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	rupture tendineuse, lésions musculaires (y compris rupture), rhabdomyolyse, myosite, myalgie
<b>Affections du système nerveux</b>	anosmie, agueusie, parosmie, dysgueusie, neuropathie périphérique (peut être irréversible), cas isolés d'encéphalopathie, anomalies à l'EEG, dysphonie, myasthénie grave aggravée, amnésie, syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne
<b>Affections psychiatriques</b>	psychose, paranoïa, cas isolés de tentative de suicide et d'idées suicidaires
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, glomérulonéphrite
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	cas isolés de pneumonie allergique, pneumonie interstitielle, œdème laryngé, apnée
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	éruptions bulleuses incluant : le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, l'érythème multiforme, les réactions de photosensibilité/phototoxicité, la vascularite leucocytoclastique
<b>Affections vasculaires</b>	vasodilatation, vascularite, coagulation intravasculaire disséminée

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### **Aperçu**

La lévofloxacine est peu métabolisée chez l'être humain et elle est éliminée principalement sous forme inchangée dans l'urine. Le cytochrome P450 n'est pas impliqué dans le métabolisme de la lévofloxacine et, par conséquent, ce dernier n'est pas affecté par la lévofloxacine. Il est peu probable que la lévofloxacine exerce un effet sur la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par ces isoenzymes. Une perturbation de la glycémie a été signalée chez certains patients traités en concomitance par la lévofloxacine et un agent antidiabétique. Une surveillance étroite de la glycémie est donc recommandée en cas de co-administration de ces agents et de la lévofloxacine. Comme avec toutes les autres quinolones, le fer et les antiacides réduisent fortement la biodisponibilité de la lévofloxacine.

## Interactions médicament-médicament

**Tableau 1.4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
Antiacides, sucralfate, cations métalliques, multivitamines	T	Comme la lévofloxacine est un agent chélateur pour les cations multivalents, la prise de comprimés lévofloxacine avec des antiacides contenant du calcium, du magnésium ou de l'aluminium, ou avec du sucralfate, des cations métalliques (p. ex. fer), des préparations multivitaminiques contenant du zinc ou des produits contenant l'un de ces composants, peut entraver l'absorption de la lévofloxacine par le tractus gastro-intestinal, donnant lieu à une baisse des taux systémiques à des niveaux nettement inférieurs au taux désiré.	Ces substances doivent être prises au moins deux heures avant ou deux heures après la prise de comprimés de lévofloxacine.
Antidiabétiques	C	Des perturbations glycémiques, notamment une hyperglycémie et une hypoglycémie, ont été signalées chez des patients traités à la fois par la lévofloxacine et un médicament antidiabétique. Certains de ces cas ont été graves.	On recommande donc de surveiller attentivement la glycémie lorsque la lévofloxacine et ces médicaments sont coadministrés.
Cyclosporine	EC	On n'a décelé aucun effet significatif de la lévofloxacine sur le pic plasmatique, l'ASC ou les autres paramètres pharmacocinétiques de la cyclosporine au cours d'une étude clinique portant sur des volontaires en bonne santé. Toutefois, la coadministration de cyclosporine et de certaines autres quinolones a donné lieu à une hausse de la concentration sérique de cyclosporine dans la population de patients. La $C_{max}$ et la $k_e$ ont été légèrement réduites et les valeurs de $T_{max}$ et de $t_{1/2}$ légèrement augmentées en présence de cyclosporine, comparativement aux valeurs obtenues en l'absence de médicament concomitant, selon d'autres études. Les différences ne sont toutefois pas cliniquement significatives.	L'administration concomitante de lévofloxacine et de cyclosporine ne nécessite aucun ajustement posologique.
Digoxine	EC	Lors d'une étude clinique chez des volontaires en bonne santé, la lévofloxacine n'a pas eu d'effet significatif sur la concentration plasmatique maximale, l'ASC ou les autres paramètres pharmacocinétiques de la digoxine. L'absorption et le devenir de la lévofloxacine ont été semblables en la présence et en l'absence de digoxine.	L'administration concomitante de lévofloxacine et de digoxine ne nécessite aucun ajustement posologique. Les concentrations de digoxine doivent être surveillées de près chez les patients recevant un traitement concomitant par la digoxine

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	T	Bien que cela n'ait pas été observé lors d'essais cliniques sur la lévofloxacine, certaines quinolones auraient une activité proconvulsivante qui se trouverait exacerbée par la coadministration d'AINS.	L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien et d'une quinolone, y compris la lévofloxacine, peut accroître le risque de stimulation du SNC et de crises convulsives (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> , <b>Neurologique</b> et <i>Monographie de produit, PARTIE II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie animale</i> ).
Probenécide et cimétidine	EC	On n'a observé aucun effet significatif du probénécide ou de la cimétidine sur la vitesse ou le degré d'absorption de la lévofloxacine dans une étude effectuée chez des volontaires sains. Comparativement à la lévofloxacine seule, l'association lévofloxacine-probenécide ou lévofloxacine-cimétidine a augmenté l'ASC et la demi-vie de la lévofloxacine de 27 à 38 % et de 30 % respectivement et a réduit le rapport clairance/biodisponibilité (CL/F) ainsi que la clairance rénale (Cl <sub>r</sub> ) de 21 à 35 %.	Ces différences étaient statistiquement significatives mais pas assez importantes pour justifier un ajustement posologique de la lévofloxacine lorsqu'elle est administrée en concomitance avec le probénécide ou la cimétidine.
Théophylline	EC/ T	Au cours d'une étude clinique regroupant 14 volontaires en bonne santé, on n'a décelé aucun effet important de la lévofloxacine sur la concentration plasmatique, l'ASC ou les autres paramètres pharmacocinétiques de la théophylline. Parallèlement, la théophylline n'a exercé aucun effet apparent sur l'absorption et le devenir de la lévofloxacine. Toutefois, l'administration concomitante d'autres quinolones et de théophylline a prolongé l'élimination et a augmenté le taux sérique de théophylline, augmentant ainsi le risque de réactions indésirables liées à la théophylline.	Il convient donc de surveiller de près le taux de théophylline et d'en modifier la dose, s'il y a lieu, si ce médicament est administré conjointement avec la lévofloxacine. Des réactions indésirables, y compris des convulsions, peuvent survenir, avec ou sans élévation du taux sérique de théophylline (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> , <b>Neurologique</b> ).
Warfarine	T	Certaines quinolones, y compris la lévofloxacine, peuvent potentialiser les effets de la warfarine (anticoagulant oral) et de ses dérivés.	Le temps de prothrombine, le rapport international normalisé (INR) et les autres paramètres de coagulation doivent être contrôlés attentivement lorsque ces produits sont administrés en concomitance, et tout particulièrement chez les patients âgés.
Zidovudine	ET	L'absorption et la pharmacocinétique de la lévofloxacine chez des sujets infectés par le VIH ont été semblables avec ou sans zidovudine. L'effet de la lévofloxacine sur la pharmacocinétique de la zidovudine n'a pas été évalué.	L'administration concomitante de lévofloxacine et de zidovudine ne semble nécessiter aucun ajustement posologique.

Légende : C = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

### **Interactions médicament-aliment**

On peut prendre MYLAN-LEVOFLOXACIN avec ou sans aliments.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Des interactions avec des produits à base d'herbe médicinale n'ont pas été déterminées.

### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

Certaines quinolones, dont la lévofloxacine, peuvent produire des faux-positifs aux tests urinaires de dépistage d'opiacés pratiqués à l'aide de trousse de dosage immunologique disponibles dans le commerce. Il peut s'avérer nécessaire de confirmer ces résultats par des méthodes plus spécifiques.

## **POSOLOGIE ET**

### **ADMINISTRATION Considérations**

#### **posologiques**

Le schéma posologique de Mylan-Levofloxacin en comprimés pour les patients ayant une fonction rénale normale ( $Cl_{Cr} > 80$  ml/min) est décrit au tableau posologique suivant. Dans le cas des patients présentant une fonction rénale anormale ( $Cl_{Cr} \leq 80$  ml/min), se reporter à la sous-section Dysfonction rénale.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

#### **Fonction rénale normale**

<b>Infection *</b>	<b>Dose</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Durée</b>
Exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne	500 mg	q24h	7 jours
	750 mg	q24h	5 jours
Pneumonie extra-hospitalière	500 mg	q24h	7 à 14 jours (10 à 14 jours pour infections graves)
	750 mg**	q24h	5 jours
Sinusite	500 mg	q24h	10 à 14 jours
	750 mg***	q24h	5 jours
Pneumonie nosocomiale	750 mg	q24h	7 à 14 jours
Infections de la peau et des annexes cutanées non compliquées	500 mg	q24h	7 à 10 jours
Infections de la peau et des annexes cutanées compliquées	750 mg	q24h	7 à 14 jours
Prostatite bactérienne chronique	500 mg	q24h	28 jours
Infections urinaires compliquées	250 mg	q24h	10 jours
	750 mg****	q24h	5 jours
Pyélonéphrite aiguë	250 mg	q24h	10 jours

	750 mg	q24h	5 jours
Infections urinaires non compliquées	250 mg	q24h	3 jours

\* CAUSÉE PAR LES MICRO-ORGANISMES DÉSIGNÉS (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**).

\*\* L'efficacité de ce choix de schéma posologique a été documentée seulement en ce qui a trait aux infections causées par les micro-organismes qui suivent : *Streptococcus pneumoniae pénicillino-sensible*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Legionella pneumophila*.

\*\*\* Le schéma posologique de 750 mg/j pendant 5 jours a été démontré non inférieur au schéma de 500 mg/j pendant 10 jours. On n'a pas fait de comparaison entre le schéma de 750 mg/j pendant 5 jours et celui de 500 mg/j pendant 11 à 14 jours.

\*\*\*\* L'efficacité de ce choix de schéma posologique a été documentée pour les infections causées par *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus mirabilis*. L'efficacité de ce schéma posologique n'a pas été démontrée pour les infections causées par *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae* ou *Pseudomonas aeruginosa*.

### **Dysfonction rénale**

Comme les paramètres pharmacocinétiques de la lévofloxacine changent en présence d'une dysfonction rénale, il est recommandé d'ajuster la posologie chez ces patients de la manière indiquée ci-dessous (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale et Monographie de produit, PARTIE II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Facteurs influençant la pharmacocinétique, Populations particulières, Insuffisance rénale).**

Les ajustements posologiques recommandés en présence d'une insuffisance rénale reposent sur les données recueillies à partir d'une étude clinique sur l'innocuité et la pharmacocinétique chez des insuffisants rénaux traités avec une dose orale unique de 500 mg de lévofloxacine. On ne dispose d'aucune expérience clinique parmi cette population de patients pour la dose de 250 mg ou de 750 mg. La modélisation pharmacocinétique a été utilisée pour déterminer un schéma posologique recommandé qui fournirait des expositions au médicament qui soient équivalentes à celles pour lesquelles l'efficacité clinique a été démontrée. Les effets possibles de la lévofloxacine en présence de taux sériques/tissulaires accrus chez les insuffisants rénaux, comme l'effet sur l'intervalle QTc, n'ont pas été étudiés.

<b>Fonction rénale</b>	<b>Dose initiale</b>	<b>Dose subséquente</b>
<b>Sinusite aiguë/exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne/pneumonie extra-hospitalière/infections de la peau et des annexes cutanées non compliquées/prostatite bactérienne chronique</b>		
Cl <sub>Cr</sub> 50 à 80 ml/min	Aucun ajustement posologique requis	
Cl <sub>Cr</sub> 20 à 49 ml/min	500 mg	250 mg q24h
Cl <sub>Cr</sub> 10 à 19 ml/min	500 mg	250 mg q24h
Hémodialyse	500 mg	250 mg q24h
DPCA	500 mg	250 mg q24h
<b>Infections urinaires compliquées / pyélonéphrite aiguë</b>		
Cl <sub>Cr</sub> ≥ 20 ml/min	Aucun ajustement posologique requis	
Cl <sub>Cr</sub> 10 à 19 ml/min	250 mg	250 mg
<b>Infections de la peau et des annexes cutanées compliquées/pneumonie nosocomiale/ pneumonie extra-hospitalière/exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne/sinusite aiguë/infections urinaires</b>		

**complicquées/pyélonéphrite aiguë**

Cl <sub>Cr</sub> 50 à 80 ml/min	Aucun ajustement posologique requis	
Cl <sub>Cr</sub> 20 à 49 ml/min	750 mg	750 mg q48h
Cl <sub>Cr</sub> 10 à 19 ml/min	750 mg	500 mg q48h
Hémodialyse	750 mg	500 mg q48h
DPCA	750 mg	500 mg q48h
<b>Infections urinaires non complicquées</b>	Aucun ajustement posologique requis	

Cl<sub>Cr</sub> = clairance de la créatinine

DPCA = dialyse péritonéale continue ambulatoire

Quand on connaît seulement le taux sérique de créatinine, on peut utiliser la formule suivante pour calculer approximativement la clairance de la créatinine.

Hommes : Clairance de la créatinine (ml/min)

$$= \frac{\text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/litre})} \times 1,2$$

Femmes : 0,85 x la valeur calculée pour les hommes.

Le taux de créatinine sérique devrait représenter une fonction rénale stable.

**Dose oubliée**

Il ne faut pas prendre une dose supérieure à celle prescrite de Mylan-Levofloxacin, même après avoir oublié une dose.

**Administration**

Mylan-Levofloxacin peut se prendre à jeun ou avec des aliments. Prendre les comprimés au moins deux heures avant ou deux heures après la prise d'antiacides contenant du calcium, du magnésium ou de l'aluminium, ou la prise de sucralfate, de cations métalliques comme le fer, de préparations multivitaminiques contenant du zinc ou d'autres produits contenant l'un de ces composants.

**SURDOSAGE**

En cas de surdosage aigu, l'administration de charbon activé pourrait aider à éliminer le médicament non absorbé. Des mesures générales de soutien sont recommandées. Il faut garder le patient en observation, comprenant une surveillance par ECG (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Études mesurant les effets sur l'intervalle QT et l'intervalle QT corrigé [QTc]**), et le maintenir bien hydraté. Un traitement symptomatique est indiqué. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale n'éliminent pas efficacement la lévofloxacin.

Lévofoxacine possède un faible potentiel de toxicité aiguë. Après avoir reçu une dose unique élevée de lévofoxacine, des souris, des rats, des chiens et des singes ont présenté les signes cliniques suivants : ataxie, ptosis, diminution de l'activité locomotrice, dyspnée, prostration, tremblements et convulsions. Chez des rongeurs, une mortalité significative s'est produite à des posologies dépassant 1 500 mg/kg par voie orale.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Mode d'action**

La lévofoxacine est un antibactérien de synthèse à large spectre qui s'administre par voie orale.

La lévofoxacine est l'isomère lévogyre du racémate ofloxacine, un antibactérien de la famille des quinolones. L'activité antibactérienne de l'ofloxacine réside principalement dans l'isomère lévogyre. La lévofoxacine et d'autres quinolones agissent en inhibant la topo-isomérase II bactérienne (ADN-gyrase) et la topo-isomérase IV bactériennes. Les topo-isomérases sont essentielles à la régulation de la topologie de l'ADN et sont vitales pour la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN.

La structure chimique et le mode d'action des fluoroquinolones, dont la lévofoxacine, sont différents de ceux des autres classes d'antibiotiques telles que les bêta-lactamines, les aminoglycosides et les macrolides. Par conséquent, les micro-organismes résistants à ces classes d'antibiotiques peuvent être sensibles aux fluoroquinolones. Par exemple, la production de bêta-lactamases et la modification des protéines liant la pénicilline n'ont aucune influence sur l'activité de la lévofoxacine. Inversement, les micro-organismes résistants aux fluoroquinolones peuvent être sensibles à d'autres classes d'antibiotiques.

### **Pharmacodynamie**

#### Études mesurant les effets sur l'intervalle QT et l'intervalle QT corrigé (QTc)

Deux études ont été menées pour évaluer spécifiquement l'effet de la lévofoxacine sur l'intervalle QT et l'intervalle QT corrigé (QTc) chez des volontaires adultes en bonne santé. Dans une étude sur l'augmentation de la dose (n = 48), dans laquelle on a mesuré l'effet sur l'intervalle QTc moyen, après des doses uniques de 500, 1 000 et 1 500 mg de lévofoxacine, entre l'intervalle QTc de référence (calculé comme la moyenne des QTc mesurés 24, 20 et 16 heures et immédiatement avant le traitement) et l'intervalle QTc moyen après administration de la dose (calculé d'après des mesures prises toutes les demi-heures pendant deux heures et 4, 8, 12 et 24 heures après le traitement), l'effet sur l'intervalle QTc moyen (Bazett) a été de - 1,84, 1,55 et 6,40 msec, respectivement. Dans une étude qui comparait l'effet de trois antimicrobiens

(n = 48), dans laquelle on mesurait la différence entre l'intervalle QTc de référence (calculé comme la moyenne des QTc mesurés 24, 20 et 16 heures et immédiatement avant le traitement) et l'intervalle QTc moyen après administration de la dose (calculé d'après des mesures prises toutes les demi-heures pendant quatre heures et 8, 12 et 24 heures après le traitement), l'effet sur l'intervalle QTc moyen correspondait à une augmentation de 3,58 msec après la dose de 1 000 mg de lévofloxacine. L'augmentation moyenne du QTc par rapport au départ à la C<sub>max</sub> dans ces deux essais était de 7,82 msec et de 5,82 msec après une dose unique de 1 000 mg. Dans ces essais, aucun effet sur les intervalles QT par rapport au placebo n'était visible aux doses étudiées. La pertinence clinique des résultats de ces études n'est pas connue (voir *Monographie de produit, PARTIE II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie humaine, Études mesurant les effets sur l'intervalle OT et l'intervalle OT corrigé (OTc)*).

### Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques moyens ( $\pm$  ÉT) de la lévofloxacine, en dose unique ou à l'état d'équilibre, après administration orale (p.o.) est résumés au tableau dessous.

**Tableau 1.5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques (moyenne  $\pm$  ÉT)**

Schéma posologique	N	C <sub>max</sub> (ug/mL)	T <sub>max</sub> (h)	ASC <sup>j</sup> (ug-h/mL)	CL/F (mL/min)	Vd/F (L)	t <sub>1/2</sub> (h)	Cl <sub>r</sub> (ml/min)
<b>Dose unique</b>								
250 mg p.o. <sup>a</sup>	15	2,8 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 1,0	27,2 $\pm$ 3,9	156 $\pm$ 20	ND	7,3 $\pm$ 0,9	142 $\pm$ 21
500 mg p.o. <sup>a*</sup>	23	5,1 $\pm$ 0,8	1,3 $\pm$ 0,6	47,9 $\pm$ 6,8	178 $\pm$ 28	ND	6,3 $\pm$ 0,6	103 $\pm$ 30
750 mg p.o. <sup>cc</sup>	10	7,1 $\pm$ 1,4	1,9 $\pm$ 0,7	82,2 $\pm$ 14,3	157 $\pm$ 28	90 $\pm$ 14	7,7 $\pm$ 1,3	118 $\pm$ 28
<b>Dose multiple</b>								
500 mg q24h p.o. <sup>a</sup>	10	5,7 $\pm$ 1,4	1,1 $\pm$ 0,4	47,5 $\pm$ 6,7 <sup>x</sup>	175 $\pm$ 25	102 $\pm$ 22	7,6 $\pm$ 1,6	116 $\pm$ 31
750 mg q24h p.o. <sup>cc</sup>	10	8,6 $\pm$ 1,9	1,4 $\pm$ 0,5	90,7 $\pm$ 17,6	143 $\pm$ 29	100 $\pm$ 16	8,8 $\pm$ 1,5	116 $\pm$ 28
<b>500 mg p.o. dose unique, effets du sexe et de l'âge :</b>								
sexe masculin <sup>c</sup>	12	5,5 $\pm$ 1,1	1,2 $\pm$ 0,4	54,4 $\pm$ 18,9	166 $\pm$ 44	89 $\pm$ 13	7,5 $\pm$ 2,1	126 $\pm$ 38
sexe féminin <sup>f</sup>	12	7,0 $\pm$ 1,6	1,7 $\pm$ 0,5	67,7 $\pm$ 24,2	136 $\pm$ 44	62 $\pm$ 16	6,1 $\pm$ 0,8	106 $\pm$ 40
jeunes <sup>g</sup>	12	5,5 $\pm$ 1,0	1,5 $\pm$ 0,6	47,5 $\pm$ 9,8	182 $\pm$ 35	83 $\pm$ 18	6,0 $\pm$ 0,9	140 $\pm$ 33
personnes âgées <sup>h</sup>	12	7,0 $\pm$ 1,6	1,4 $\pm$ 0,5	74,7 $\pm$ 23,3	121 $\pm$ 33	67 $\pm$ 19	7,6 $\pm$ 2,0	91 $\pm$ 29
<b>500 mg p.o. dose unique, insuffisants rénaux :</b>								
Cl <sub>r</sub> 50-80 mL/min	3	7,5 $\pm$ 1,8	1,5 $\pm$ 0,5	95,6 $\pm$ 11,8	88 $\pm$ 10	ND	9,1 $\pm$ 0,9	57 $\pm$ 8
Cl <sub>r</sub> 20-49 mL/min	8	7,1 $\pm$ 3,1	2,1 $\pm$ 1,3	182,1 $\pm$ 62,6	51 $\pm$ 19	ND	27 $\pm$ 10	26 $\pm$ 13
Cl <sub>r</sub> <20 mL/min	6	8,2 $\pm$ 2,6	1,1 $\pm$ 1,0	263,5 $\pm$ 72,5	33 $\pm$ 8	ND	35 $\pm$ 5	13 $\pm$ 3
hémodialyse	4	5,7 $\pm$ 1,0	2,8 $\pm$ 2,2	ND	ND	ND	76 $\pm$ 42	ND
DPCA	4	6,9 $\pm$ 2,3	1,4 $\pm$ 1,1	ND	ND	ND	51 $\pm$ 24	ND

<sup>a</sup> hommes en bonne santé 18-53 ans;

<sup>cc</sup> hommes en bonne santé 19-51 ans;

<sup>e</sup> hommes en bonne santé 22-75 ans;

<sup>f</sup> femmes en bonne santé 18-80 ans;

<sup>g</sup> jeunes hommes et femmes en bonne santé 18-36 ans;

<sup>h</sup> hommes et femmes âgés en bonne santé 66-80 ans;

<sup>j</sup> ASC<sub>0-∞</sub> à moins d'indication contraire;

<sup>x</sup> ASC<sub>0-24 h</sub>;

\* Biodisponibilité absolue; F = 0,99 ± 0,08 pour un comprimé de 500 mg et F = 0,99 ± 0,06 pour un comprimé de 750 mg;

ND = Non déterminé

## **Absorption :**

### Administration orale

La lévofloxacine est absorbée rapidement et presque complètement après administration orale. En règle générale, les pics plasmatiques sont atteints une à deux heures après l'ingestion. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg est d'environ 99 % dans les deux cas, ce qui démontre une absorption complète par voie orale. La pharmacocinétique de la lévofloxacine est linéaire et prévisible après l'administration orale de doses uniques et de doses multiples. À la posologie de 500 mg une fois par jour, l'état d'équilibre est obtenu dans les 48 heures. Après de multiples doses orales une fois par jour, le pic plasmatique a été d'environ 5,7 µg/ml et le creux plasmatique de 0,5 µg/ml pour la dose de 500 mg.

L'ingestion de nourriture n'a pas influencé de façon cliniquement significative le degré d'absorption de la lévofloxacine. La prise concomitante d'aliments prolonge légèrement le délai d'obtention du pic plasmatique (d'environ une heure) et réduit légèrement sa concentration d'approximativement 14 %. Par conséquent, la lévofloxacine peut s'administrer sans tenir compte des aliments.

## **Distribution :**

Le volume de distribution moyen de la lévofloxacine varie généralement de 74 à 112 litres après des doses uniques et des doses multiples de 500 mg, ce qui indique une distribution largement répandue dans les tissus de l'organisme. La lévofloxacine atteint son pic dans le liquide des phlyctènes (4,33 µg/g pour une dose de 500 mg) environ trois à quatre heures après l'administration. Le rapport entre l'ASC d'un échantillon de tissu de la peau et l'ASC plasmatique est d'environ 2 et le rapport entre l'ASC du liquide des phlyctènes et l'ASC plasmatique est d'environ 1 après l'administration orale de doses multiples respectives de 500 mg une fois par jour à des sujets en bonne santé. La lévofloxacine pénètre également dans le tissu pulmonaire. En général, les concentrations pulmonaires étaient deux à cinq fois plus élevées que les taux plasmatiques, variant d'environ 2,4 à 11,3 µg/g au cours des 24 heures suivant l'administration d'une dose orale unique de 500 mg.

La lévofloxacine est liée aux protéines sériques dans une proportion de 24 à 38 % pour toutes les espèces étudiées. La liaison de la lévofloxacine aux protéines sériques est indépendante de la concentration du médicament.

## **Métabolisme :**

La lévofloxacine est stéréochimiquement stable dans le plasma et l'urine et n'est pas

biotransformée en son énantiomère, la D-ofloxacin. La lévofloxacin est peu métabolisée chez l'être humain et est éliminée principalement sous forme inchangée (87 %) dans l'urine dans un délai de 48 heures.

**Élimination :**

La lévofloxacin s'élimine principalement dans l'urine sous forme inchangée chez l'être humain. La demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne de la lévofloxacin varie d'environ six à huit heures après l'administration orale de doses uniques ou multiples.

**Populations et états pathologiques particuliers**

**Pédiatrie :** La pharmacocinétique de la lévofloxacin chez les patients pédiatriques n'a pas été étudiée.

**Gériatrie :** La pharmacocinétique de la lévofloxacin ne varie pas de façon significative entre les jeunes sujets et les sujets âgés quand on tient compte des différences de clairance de la créatinine. L'absorption du médicament ne semble pas être influencée par l'âge. Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie en fonction de l'âge uniquement.

**Sexe :** Quand on tient compte des différences de clairance de la créatinine, la pharmacocinétique de la lévofloxacin ne varie pas de façon significative entre les hommes et les femmes. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du sexe seulement.

**Race :** La clairance corporelle totale apparente et le volume de distribution apparent n'ont pas été affectés par l'appartenance raciale lors d'une analyse de covariance effectuée sur des données provenant de 72 sujets.

**Insuffisance hépatique :** Aucune étude pharmacocinétique chez les sujets présentant une dysfonction hépatique n'a été effectuée. En raison du métabolisme limité de la lévofloxacin, une dysfonction hépatique ne devrait pas en modifier la pharmacocinétique.

**Insuffisance rénale :** Les paramètres pharmacocinétiques de la lévofloxacin suivant l'administration de doses orales et intraveineuses chez des insuffisants rénaux (clairance de la créatinine  $\leq 80$  ml/min) sont présentés au tableau 1.5. La clairance de la lévofloxacin est réduite et la demi-vie d'élimination plasmatique est prolongée dans cette population de patients. Il faudra peut-être réduire la posologie chez ces sujets pour éviter l'accumulation de lévofloxacin.

Une réduction de la dose est recommandée selon le degré d'insuffisance rénale. Les recommandations posologiques reposent sur la modélisation pharmacocinétique des données recueillies dans le cadre d'une étude clinique sur l'innocuité et la pharmacocinétique chez des insuffisants rénaux traités avec une dose orale unique de 500 mg de lévofloxacin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Dysfonction rénale**).

Ni l'hémodialyse ni la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ne sont efficaces pour

évacuer la lévofloxacine de l'organisme, ce qui indique qu'il n'est pas nécessaire d'administrer des doses supplémentaires de lévofloxacine après une hémodialyse ou une DPCA.

**Infection bactérienne :** La pharmacocinétique de la lévofloxacine en présence d'une infection bactérienne extra-hospitalière est semblable à celle qui est observée en l'absence d'infection.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Les comprimés MYLAN-LEVOFLOXACIN doivent être conservés à une température ambiante contrôlée (15 à 30 °C) dans des contenants bien fermés.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés Mylan-Levofloxacin sont disponibles dans les concentrations et formats suivants :

Les comprimés Mylan-Levofloxacin à 250 mg sont de couleur rose, en forme de capsules, biconvexes et enrobés par film. Ils portent l'inscription « G » sur une face et « 250 » sur l'autre.

Les comprimés Mylan-Levofloxacin à 500 mg sont de couleur pêche, en forme de capsules, biconvexes et enrobés par film. Ils portent l'inscription « G » sur une face et « 500 » sur l'autre.

Les comprimés Mylan-Levofloxacin sont emballés en flacons de PEHD dans les formats suivants :

Les comprimés de 250 mg :

Flacons de 100 comprimés

Les comprimés de 500 mg :

Flacons de 100 comprimés

**Les comprimés MYLAN-LEVOFLOXACIN contiennent les substances inactives suivantes :**

**250 mg :** oxyde de fer noir, croscarmellose sodique, laque d'aluminium érythrosine, hypromellose, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, povidone, amidon de maïs et dioxyde de titane

**500 mg :** croscarmellose sodique, laque d'aluminium jaune no 5, hypromellose, oxydes de fer rouge, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, povidone, amidon de maïs, dioxyde de titane et oxydes de fer jaune

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

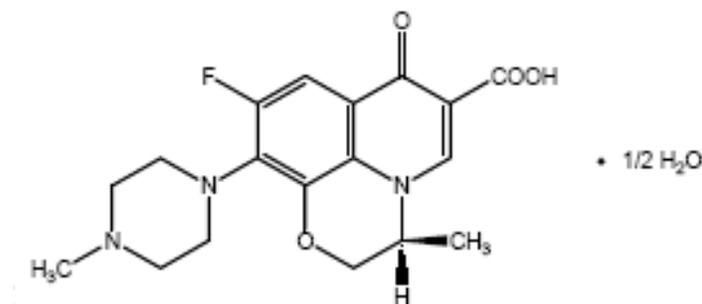
Nom commun : lévofloxacin semi-hydratée

Nom chimique : Acide (S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-10-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylique semi-hydraté

Formule moléculaire :  $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$

Masse moléculaire : 370,38 g/mol

Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques :

La lévofloxacin est un cristal ou une poudre cristalline blanc jaunâtre dont le point de fusion est de 226 à 227 °C. Ses valeurs de pK<sub>a</sub> sont de  $5,23 \pm 0,40$  dans la plupart des milieux acides à 25°C et de  $7,39 \pm 0,42$  dans la plupart des milieux basiques ou alcalins à 25°C. La molécule existe sous forme d'ion dipolaire (zwitterion) aux conditions de pH existant dans l'intestin grêle.

Les données indiquent qu'aux pH de 1,2 à 6,8 la solubilité de la lévofloxacin est réduite de 55,6 mg/mL à 25,6 mg/mL au pH de 6,8.

Aux pH 6,8, la solubilité diminue, le minimum de solubilité (environ 25,6 mg/ml). La lévofloxacin a la capacité de former des complexes stables avec plusieurs ions métalliques. Ce potentiel chélateur *in vitro* se réalise dans l'ordre suivant :  $Al^{+3} > Cu^{+2} > Zn^{+2} > Mg^{+2} > Ca^{+2}$ .

## ESSAIS CLINIQUES

### Comparatives sur la Biodisponibilité

Une étude de type croisé avec double permutation, à répartition aléatoire et à dose unique par voie orale a été menée en insu auprès de vingt-deux (22) sujets normaux de sexe masculin en bonne santé et à jeun (fourchette d'âge = 18 à 55 ans) dans le but de comparer la bioéquivalence des comprimés Mylan-Levofloxacin à 500 mg aux comprimés Levaquin® (lévofloxacin) à 500 mg.

Les résultats sont résumés dans le tableau qui suit.

<b>Lévofloxacin</b> <b>(1 x 500 mg Lévofloxacin)</b> <b>À partir de données mesurées</b> <b>non corrigées pour la puissance</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètre	À l'étude Mylan- Levofloxacin* Comprimés de 500 mg	Référence Levaquin® ^ Comprimés de 500 mg	Rapport des moyennes (%)	90% I.C.
ASC (0-t hrs.) (ng.hr/mL)	44454,82 45201,79 (18,98)	41995,06 42659,05 (18,11)	105,86	102,98 – 108,81
ASC (0-infinity) (ng.hr/mL)	46387,96 47124,59 (18,64)	44050,57 44655,95 (17,07)	105,31	102,60- 108,08
C <sub>max</sub> (ng/mL)	6500,58 6654,09 (23,08)	6453,38 6637,07 (24,82)	101,01	92,85 – 109,90
T <sub>max</sub> (heures)**	1,06 (53,79)	1,19 (61,66)	--	--
t <sub>1/2</sub> (heures)**	7,37 (9,70)	7,48 (10,30)	--	--

\* Mylan-Levofloxacin en comprimés à 500 mg (Fabriqués par Cipla, India pour Genpharm Inc., Canada).

\*\*Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

^ Levaquin® (lévafloxacin) en comprimés à 500 mg par Janssen-Ortho Inc., Canada, a été acheté au Canada.

## Sinusite aiguë

### Données démographiques et plans d'essai

**Tableau 2.1 - Résumé des données démographiques de la population à l'étude pour les essais cliniques sur la sinusite aiguë**

N° de l'étude	Plan d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude a (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe masculin/féminin
CAPSS-232	Prospectif, multicentrique, randomisé, double insu	Lévofloxacine orale à 750 mg die x 5 jours	n = 389b	41,7 (18 à 86)	152/237
		Lévofloxacine orale à 500 mg die x 10 jours	n = 391b	42,2 (18 à 85)	173/218
M92-040	Randomisé, ouvert, témoin actif	Lévofloxacine orale à 500 mg die x 10 à 14 jours	n= 306	39,2 (18 à 85)	115/191
		Amoxicilline orale à 500 mg / clavulanate à 125 mg t.i.d. x 10 à 14 jours	n = 309	38,6 (18 à 84)	110/199
N93-006	Ouvert, non comparatif	Lévofloxacine orale à 500 mg die x 10 à 14 jours	n= 329	41,6 (18 à 89)	137/192

<sup>a</sup> Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

<sup>b</sup> 780 patients adultes externes atteints de sinusite maxillaire aiguë diagnostiquée cliniquement et confirmée radiologiquement (sujets retenus au départ)

## Résultats des études

### Schéma thérapeutique de 5 jours

**Tableau 2.2 - Résultats de l'étude CAPSS-232 sur la sinusite aiguë**

Critères de jugement	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 % <sup>c</sup>
Taux de succès clinique <sup>a,b</sup>	81/90 (90,0) (guérison : 45,6 % amélioration : 44,4 %)	89/95 (93,7) (guérison : 55,8 % amélioration : 37,9 %)	(-4,8 à 12,1)
Taux d'éradication microbiologique <sup>d</sup>	140/152 (92,1)	133/149 (89,3)	(-9,7 à 4,1)

<sup>a</sup> La vérification de l'efficacité du traitement se faisait les jours 17 à 22 après la première dose du médicament actif à l'étude (7 à 12 jours après l'administration de la dernière dose dans le groupe recevant 500 mg, et 12 à 17 jours après l'administration de la dernière dose dans le groupe recevant 750 mg) dans la population microbiologiquement et cliniquement évaluable (sous-groupe de 462 patients chez lesquels les échantillons ont été prélevés par ponction du sinus).

<sup>b</sup> Le succès clinique a été défini comme résolution complète (guérison) ou partielle (amélioration) des signes et symptômes de sinusite bactérienne aiguë présents avant le traitement, et ce au point où l'on jugeait que l'antibiothérapie n'était plus nécessaire.

<sup>c</sup> IC bilatéral à 95 % (avec correction de continuité) de part et d'autre de la différence des taux de réponse

<sup>d</sup> Population microbiologiquement évaluable

**Tableau 2.3 - Taux de succès clinique<sup>a</sup> pour la population microbiologiquement évaluable<sup>b</sup> (CAPSS-232)**

Agent pathogène	Lévofloxacine à 750 mg x 5 jours n/N (%)		Témoin n/N (%)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25/27	(92,6 %)	26/27	(96,3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	19/21	(90,5 %)	25/27	(92,6)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10/11	(90,9 %)	13/13	(100,0)

<sup>a</sup>Le taux d'éradication des trois agents pathogènes était égal au taux de succès clinique étant donné que le succès microbiologique était assimilé au succès clinique.

<sup>b</sup> Sous-groupe de 462 patients chez lesquels les échantillons ont été prélevés par ponction du sinus

### Schéma thérapeutique de 10 à 14 jours

**Tableau 2.4 - Succès clinique<sup>a</sup> dans le cadre des études de base sur la sinusite aiguë – Sujets cliniquement évaluables**

N° de l'étude	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
M92-040	236/267 (88,4)	234/268 (87,3)	(-6,8 à 4,6)
N93-006	265/300 (88,3)	ND	ND

<sup>a</sup> guérison et amélioration

**Tableau 2.5 - Éradication microbiologique dans le cadre des études de base sur la sinusite aiguë – Sujets microbiologiquement évaluables**

N° de l'étude	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
M92-040	ND	ND	ND
N93-006	127/138 (92,0)	ND	ND

**Tableau 2.6 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (N93-006)**

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)
<i>Hæmophilus influenzae</i>	35/36 (97,2)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	32/32 (100,0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	31/33 (93,9)
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	14/15 (93,3)

### **Pneumonie extra-hospitalière**

#### **Données démographiques et plans d'essai**

**Tableau 2.7 - Résumé des données démographiques de la population à l'étude pour les essais cliniques sur la pneumonie extra-hospitalière**

N° de l'étude	Plan d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude <sup>a</sup> (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe masculin/féminin
CAPSS-150	Prospectif, multicentrique, randomisé, double insu	Lévofoxacine orale ou i.v. <sup>c</sup> à 750 mg die x 5 jours	n = 256 <sup>b</sup>	53,1 (18 à 86)	148/108
		Lévofoxacine orale ou i.v. <sup>c</sup> à 500 mg die x 10 jours	n = 272 <sup>b</sup>	55,3 (18 à 89)	162/110
K90-071	Ouvert, randomisé avec témoin actif	Lévofoxacine orale à 488 mg ou i.v. <sup>c</sup> à 500 mg die x 7 à 14 jours	n = 295	49,0 (18 à 87)	162/133
		Céfuroxime axétil oral à 500 mg b.i.d. ou ceftriaxone sodique i.v. à 1 ou 2 g die ou fractionné en doses égales b.i.d. x 7 à 14 jours	n = 295	50,3 (18 à 96)	163/132
M92-075	Ouvert et non comparatif	Lévofoxacine orale ou i.v. <sup>c</sup> à 500 mg die x 7 à 14 jours	n = 264	51,9 (18 à 93)	146/118

<sup>a</sup> Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

<sup>b</sup> 528 patients adultes, externes et hospitalisés, atteints de pneumonie extra-hospitalière légère à grave, diagnostiquée cliniquement et confirmée radiologiquement

<sup>c</sup> Mylan-Levofoxacin ne sont pas disponibles dans la voie intraveineuse (iv) la forme posologique.

### **Résultats des études**

#### **Schéma thérapeutique de 5 jours**

**Tableau 2.8 - Résultats de l'étude CAPSS-150 sur la pneumonie extrahospitalière**

Critères de jugement	Lévofoxacine à 750 mg die x 5 jours n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 % <sup>c</sup>
Taux de succès clinique <sup>a,b</sup>	183/198 (92,4)	175/192 (91,1)	(-7,0 à 4,4)
Taux d'éradication microbiologique <sup>d</sup>	96/103 (93,2)	85/92 (92,4)	(-8,6 à 7,0)

<sup>a</sup> 7 à 14 jours après la dernière dose du médicament actif à l'étude pour la population évaluable cliniquement

<sup>b</sup> Les taux de succès comprennent la guérison et l'amélioration

<sup>c</sup> IC bilatéraux à 95 % (avec correction de continuité) autour de la différence des taux de réponse

<sup>d</sup> 7 à 14 jours après la dernière dose du médicament actif à l'étude pour la population microbiologiquement évaluable

Dans la population cliniquement évaluable (31 à 38 jours après l'inclusion dans l'étude), la pneumonie a été observée encore chez sept patients sur 151 dans le groupe recevant 750 mg de lévofloxacine et chez deux patients sur 147 dans le groupe recevant 500 mg de lévofloxacine. Étant donné le petit nombre de patients ayant été suivis, la signification statistique des résultats ne peut pas être déterminée.

**Tableau 2.9 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (traitement de 5 jours)**

Agent pathogène	Lévofloxacine à 750 mg n/N (%)
<i>S. pneumoniae</i> pénicillino-sensible	19/22 (86,4)
<i>Haemophilus influenzae</i>	12/13 (92,3)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	12/12 (100,0)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	32/34 (94,1)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	20/22 (90,9)
<i>Legionella pneumophila</i>	12/12 (100,0)

#### Schéma thérapeutique de 7 à 14 jours

Dans trois études cliniques nord-américaines, sur les 655 patients traités par la lévofloxacine pour une pneumonie extrahospitalière, 45 cas cliniquement et microbiologiquement évaluable ont été définis comme étant graves selon les critères de l'étude et ont répondu aux critères de l'American Thoracic Society identifiant la pneumonie extrahospitalière grave (American Thoracic Society, 1993). Le taux de succès clinique (guérison et amélioration) chez ces 45 sujets a été de 98 %. Les données sur le traitement de la pneumonie grave due aux légionelles se limitent à un seul patient.

Les données sur le traitement de la pneumonie extrahospitalière causée par des *S. pneumoniae* pénicillino-résistants sont limitées à 12 patients évaluable tirés d'une base de données d'études cliniques regroupées. Quatre de ces cas étaient considérés comme graves. Le succès clinique a été obtenu chez les 12 patients (voir **MICROBIOLOGIE**).

Les tableaux suivants présentent les résultats des deux essais de base sur la pneumonie extrahospitalière (schéma thérapeutique de 7 à 14 jours).

**Tableau 2.10 - Succès clinique<sup>a</sup> dans le cadre des études de base sur la pneumonie extrahospitalière – Sujets cliniquement évaluable**

N° de l'étude	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
K90-071	218/226 (96,5)	208/230 (90,4)	(-10,7 à -1,3)
M92-075	222/234 (94,9)	ND	ND

<sup>a</sup> guérison et amélioration

**Tableau 2.11 - Éradication microbiologique dans le cadre des études de base sur la pneumonie extrahospitalière – Sujets microbiologiquement évaluable**

N° de l'étude	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
K90-071	126/128 (98,4)	126/144 (87,5)	(-17,1 à -4,7)
M92-075	155/163 (95,1)	ND	ND

**Tableau 2.12 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (K90-071)**

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	46/47 (97,9)	49/53 (92,5)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	39/39 (100,0)	39/40 (97,5)
<i>Haemophilus influenzae</i>	30/30 (100,0)	19/24 (79,2)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	19/19 (100,0)	22/22 (100,0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10/10 (100,0)	9/9 (100,0)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	7/8 (87,5)	15/21 (71,4)
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	7/7 (100,0)	6/7 (85,7)
<i>Legionella pneumophila</i>	5/5 (100,0)	3/4 (75,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3/3 (100,0)	8/8 (100,0)

**Tableau 2.13 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (M92-075)**

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	71/75 (94,7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	43/44 (97,7)
<i>Haemophilus influenzae</i>	38/39 (97,4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10/12 (83,3)
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	11/11 (100,0)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	10/10 (100,0)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	8/9 (88,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7/7 (100,0)
<i>Legionella pneumophila</i>	4/5 (80,0)

## Exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne

### Données démographiques et plans d'essai

**Tableau 2.14 - Résumé des données démographiques de la population à l'étude pour les essais cliniques sur l'exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne**

N° de l'étude	Plan d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude <sup>a</sup> (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe masculin/féminin
CAPSS-197	Multicentrique, randomisé, en insu, de non-infériorité	Lévofloxacine orale à 750 mg die x 5 jours	n = 187 <sup>b</sup>	58 (18 à 91)	93/94
		Amoxicilline orale à 875 mg / clavulanate à 125 mg b.i.d. x 10 jours	n = 182 <sup>b</sup>	59 (20 à 85)	88/94
K90-070	Ouvert, randomisé, témoin actif	Lévofloxacine orale à 488 mg die x 5 à 7 jours	n = 187	59,8 (21 à 89)	107/80
		Cefaclor oral à 250 mg t.i.d. x 7 à 10 jours	n = 186	61,2 (19 à 89)	108/78
M92-024	Ouvert, randomisé, témoin actif	Lévofloxacine orale à 500 mg die x 5 à 7 jours	n = 248	51,7 (18 à 97)	124/124
		Céfuroxime axétil oral à 250 mg b.i.d. x 10 jours	n = 244	53,1 (18 à 87)	140/104

<sup>a</sup> Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

<sup>b</sup> Sujets retenus au départ. Les sujets à l'étude ont tous présenté un VEMS<sub>1</sub> < 50 % de la valeur prévue ou un VEMS<sub>1</sub> se situant entre 50 et 65 % de la valeur prévue, avec ≥ 4 exacerbations au cours des 12 mois précédant l'étude et/ou une comorbidité significative. Environ la moitié (48,2 %) des participants étaient des fumeurs avec une consommation moyenne de 42,4 paquets-années.

### Résultats des études

#### Schéma thérapeutique de 5 jours

**Tableau 2.15 - Résultats de l'étude CAPSS-197 sur l'exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne**

Critères de jugement	Lévofloxacine à 750 mg die x 5 jours; n/N (%)	Témoin n/N (%)	Différence <sup>c</sup>	Intervalle de confiance à 95 % <sup>d</sup>
Taux de réponse clinique <sup>a</sup>	Succès <sup>b</sup> :	Succès <sup>b</sup> :	2,6	(-7,8 à 12,9)
	95/120 (79,2)	103/126 (81,7)		
	Échec :	Échec :		
	25/120 (20,8)	23/126 (18,3)		
Taux d'éradication microbiologique <sup>e</sup>	70/86 (81,4)	71/89 (79,8)	-1,6	(-13,9 à 10,7)

<sup>a</sup> 17 à 26 jours après la première dose du médicament à l'étude chez les sujets cliniquement évaluable

<sup>b</sup> Les taux de succès comprennent les catégories de réponse clinique guérison et amélioration

<sup>c</sup> Différence obtenue entre les taux de succès

<sup>d</sup> IC à 95 % bilatéraux (avec correction de continuité) pour la différence (amoxicilline/clavulanate moins lévofloxacine) entre les taux de succès clinique.

<sup>e</sup> Population microbiologiquement évaluable

**Tableau 2.16 - Taux d'éradication microbiologique chez des sujets microbiologiquement évaluables**

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4/5 (80,0)	3/5 (60,0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16/18 (88,9)	10/13 (76,9)
<i>Haemophilus influenzae</i>	25/30 (83,3)	20/20 (100,0)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	18/20 (90,0)	15/18 (83,3)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10/12 (83,3)	16/19 (84,2)

Schéma thérapeutique de 7 jours**Tableau 2.17 - Succès clinique<sup>a</sup> dans le cadre d'études de base sur l'exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne – Sujets cliniquement**

N° de l'étude	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
K90-070	141/154 (91,6)	142/155 (91,6)	(-6,5 à 6,6)
M92-024	210/222 (94,6)	212/229 (92,6)	(-6,8 à 2,7)

<sup>a</sup> guérison et amélioration**Tableau 2.18 - Éradication microbiologique dans le cadre d'études de base sur l'exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne – Sujets microbiologiquement évaluables**

N° de l'étude	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
K90-070	97/103 (94,2)	77/89 (86,5)	(-16,6 à 1,3)
M92-024	129/134 (96,3)	137/147 (93,2)	(-8,6 à 2,5)

**Tableau 2.19 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (K90-070)**

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	21/21 (100,0)	17/24 (70,8)
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	18/19 (94,7)	8/8 (100,0)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	14/15 (93,3)	7/7 (100,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8/10 (80,0)	11/14 (78,6)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9/10 (90,0)	6/7 (85,7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8/9 (88,9)	2/3 (66,7)

**Tableau 2.20 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (M92-024)**

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	42/44 (95,5)	29/31 (93,5)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	27/27 (100,0)	30/32 (93,8)
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	25/25 (100,0)	29/32 (90,6)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14/16 (87,5)	10/10 (100,0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10/10 (100,0)	34/35 (97,1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9/10 (90,0)	8/9 (88,9)

## Pneumonie nosocomiale

### Données démographiques et plans d'essai

**Tableau 2.21 - Résumé des données démographiques de la population à l'étude pour les essais cliniques sur la pneumonie nosocomiale**

N° de l'étude	Plan d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude <sup>a</sup> (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe Masculin/féminin
CAPSS-117	Multicentrique, randomisé, ouvert, témoin actif	Lévofoxacine i.v. <sup>b</sup> à 750 mg die pendant ≥ 24 heures avec passage à lévofoxacine orale à 750 mg die à la discrétion de l'investigateur (7 à 15 jours au total)	n = 220	55,8 (19 à 93)	161/59
		Imipénem/cilastatine i.v. à 0,5-1 g q6-8h pendant ≥ 3 jours avec passage à ciprofloxacine orale à 750 mg q12h à la discrétion de l'investigateur (7 à 15 jours au total)	n = 218	55,5 (18 à 93)	154/64

<sup>a</sup> Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

<sup>b</sup> Mylan-Levofoxacin ne sont pas disponibles dans la voie intraveineuse (iv) la forme posologique.

**Tableau 2.22 - Résultats de l'étude CAPSS-117 sur la pneumonie nosocomiale**

Critères de jugement	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
Taux de succès clinique <sup>a</sup>	70/118 (59,3)	70/112 (62,5)	(-9,9 à 16,2)
Taux d'éradication microbiologique <sup>b</sup>	62/93 (66,7)	57/94 (60,6)	(-20,3 à 8,3)

<sup>a</sup> Le succès comprend la guérison et l'amélioration; population cliniquement évaluable

<sup>b</sup> Taux globaux d'éradication microbiologique par sujet pour la population microbiologiquement évaluable

**Tableau 2.23 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (CAPSS-117)**

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	14/21 (66,7)	13/19 (68,4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10/17 (58,8)	5/17 (29,4)
<i>Haemophilus influenzae</i>	13/16 (81,3)	14/15 (93,3)
<i>Escherichia coli</i>	10/12 (83,3)	7/11 (63,6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9/11 (81,8)	6/7 (85,7)
<i>Serratia marcescens</i>	9/11 (81,8)	2/7 (28,6)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)

## Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées

### Données démographiques et plans d'essai

**Tableau 2.24 - Résumé des données démographiques de la population à l'étude pour les essais cliniques sur les infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées**

N° de l'étude	Plan d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude <sup>a</sup> (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe masculin/féminin
K90-075	Randomisé, ouvert, témoin actif	Lévofoxacine orale à 488 mg die x 7 à 10 jours	n = 231	42,8 (15 à 85)	124/107
		HCl de ciprofloxacine oral 500 mg b.i.d. x 7 à 10 jours	n = 238	45,2 (18 à 88)	118/120
L91-031	Randomisé, en double insu, témoin actif	Lévofoxacine orale à 500 mg die x 7 jours	n = 136	43,0 (16 à 79)	67/69
		HCl de ciprofloxacine oral 500 mg b.i.d. x 10 jours	n = 136	44,3 (15 à 81)	78/58

<sup>a</sup> Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

### Résultats de l'étude

**Tableau 2.25 - Succès clinique<sup>a</sup> dans le cadre d'études de base sur les infections non compliquées de la peau des annexes cutanées – Sujets cliniquement évaluable**

N° de l'étude	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
K90-075	178/182 (97,8)	182/193 (94,3)	(-7,7 à 0,7)
L91-031	124/129 (96,1)	116/124 (93,5)	(-8,4 à 3,3)

<sup>a</sup> guérison et amélioration

**Tableau 2.26 - Éradication microbiologique dans le cadre d'études de base sur les infections non de la peau et des annexes cutanées – Sujets microbiologiquement évaluable**

N° de l'étude	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
K90-075	153/157 (97,5)	135/152 (88,8)	(-14,5 à -2,7)
L91-031	93/100 (93,0)	87/97 (89,7)	(-11,7 à 5,1)

**Tableau 2.27 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (K90-075)**

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	87/87 (100,0)	76/87 (87,4)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	14/14 (100,0)	18/20 (90,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7/8 (87,5)	10/10 (100,0)

**Tableau 2.28 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (L91-031)**

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	66/70 (94,3)	70/75 (93,3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94,4)	12/13 (92,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5/5 (100,0)	5/5 (100,0)

### **Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées**

#### **Données démographiques et plans d'essai**

**Tableau 2.29 - Résumé des données démographiques de la population à l'étude pour les essais cliniques sur les infections compliquées de la peau et des annexes cutanées**

N° de l'étude	Plan d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude <sup>a</sup> (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe masculin/ féminin
LOFBIV-SSS-040	Multicentrique, randomisé ouvert, témoin actif	Lévofoxacine orale ou i.v. <sup>b</sup> à 750 mg die x 7 à 14 jours	n = 200	51,9 (18 à 90)	126/74
		Ticarcilline/clavulanate i.v. à 3,1 g toutes les 4 à 6 h, seuls ou suivis d'amoxicilline/clavulanate à 875 mg b.i.d. (7 à 14 jours au total)	n = 199	49,8 (18 à 90)	117/82

<sup>a</sup> Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

<sup>b</sup> Mylan-Levofoxacin ne sont pas disponibles dans la voie intraveineuse (iv) la forme posologique.

**Tableau 2.30 - Résultats de l'étude LOFBIV-SSS-040 sur les infections compliquées de la peau et des annexes cutanées**

Critères de jugement	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
Taux de succès clinique <sup>a</sup>	116/138 (84,1)	106/132 (80,3)	(-13,3 à 5,8)
Taux d'éradication microbiologique <sup>b</sup>	82/98 (83,7)	70/98 (71,4)	(-24,3 à -0,2)

<sup>a</sup> Le succès comprend la guérison et l'amélioration; population cliniquement évaluable

<sup>b</sup> Taux globaux d'éradication microbiologique par sujet pour la population microbiologiquement évaluable

**Tableau 2.31 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (LOFBIV-SSS-040)**

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	50/56 (89,3)	35/49 (71,4)
<i>Streptococcus faecalis</i>	8/10 (80,0)	6/11 (54,5)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5/6 (83,3)	6/7 (85,7)
<i>Proteus mirabilis</i>	9/10 (90,0)	7/12 (58,3)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	9/12 (75,0)	9/13 (69,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4/7 (57,1)	5/6 (83,3)

## Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite aiguë

### Données démographiques et plans d'essai

**Tableau 2.32 - Résumé des données démographiques de la population à l'étude pour les essais cliniques sur les infections urinaires compliquées (IUC) et la pyélonéphrite aiguë (PA)**

N° de l'étude	Plan d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude <sup>a</sup> (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe masculin/féminin
CAPSS-349	Multicentrique, randomisé, double insu	Lévofoxacine i.v. <sup>c</sup> à 750 mg et/ou lévofoxacine orale à 750 mg die x 5 jours	n = 537 b	54,0 (18 à 94)	207/330
		Ciprofloxacine i.v. à 400 mg et/ou ciprofloxacine orale à 500 mg b.i.d. x 10 jours	n = 556 b	54,4 (18 à 93)	220/336
L91-058	Randomisé, double insu, témoin actif	Lévofoxacine orale à 250 mg die x 10 jours	n = 285	51,7 (18 à 95)	117/168
		Ciprofloxacine orale à 500 mg b.i.d. x 10 jours	n = 282	49,7 (18 à 93)	112/170
L91-059	Randomisé, ouvert, témoin actif	Lévofoxacine orale à 250 mg die x 7 à 10 jours	n = 326	62,5 (19 à 92)	124/202
		HCl de loméfloxacin oral à 400 mg die x 14 jours	n = 324	59,9 (18 à 91)	105/219

<sup>a</sup> Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

<sup>b</sup> Population retenue au départ. Les patients présentant une PA compliquée par une maladie rénale sous-jacente ou par certaines situations, telles que : obstruction complète, chirurgie, greffe d'organe, infection concomitante ou malformation congénitale, ont été exclus de l'étude.

<sup>c</sup> Mylan-Levofloxacin ne sont pas disponibles dans la voie intraveineuse (iv) la forme posologique.

## Résultats de l'étude

### *Schéma thérapeutique de 5 jours*

**Tableau 2.33 - Succès clinique<sup>a</sup> contre les infections urinaires compliquées (IUC) et la pyélonéphrite aiguë (PA) – Sujets microbiologiquement évaluable**

N° de l'étude	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 % <sup>b</sup>
CAPSS-349	229/265 (86,4)	213/241 (88,4)	(-3,8 à 7,7)

<sup>a</sup> Le succès clinique comprend les sujets qui étaient guéris ou améliorés lors de la visite après le traitement

<sup>b</sup> IC à 95 % bilatéraux de part et d'autre de la différence (témoin moins lévofoxacine)

**Tableau 2.34 - Résultats de l'étude CAPSS-349 sur les infections urinaires compliquées (IUC) et la pyélonéphrite aiguë (PA)**

Critère de jugement principal	Diagnostic	Lévofoxacine à 750 mg die x 5 jours	Témoin	Différence <sup>f</sup>	Intervalle de confiance à 95 % <sup>g</sup>
Éradication microbiologique <sup>a</sup>	<b>Population en intention de traiter modifiée (ITTm)<sup>b,c</sup></b>				
	Globale (IUC + PA)	240/317 (75,7)	229/302 (75,8)	0,1	(-6,6 à 6,9)
	IUC	162/223 (72,6)	151/204 (74,0)	1,4	(-7,0 à 9,8)
	PA	78/94 (83,0)	78/98 (79,6)	-3,4	(-14,4 à 7,6)
	<b>Population microbiologiquement évaluable<sup>d,e</sup></b>				
	Globale (IUC + PA)	228/265 (86,0 %)	215/241 (89,2 %)	3,2	(-2,5 à 8,9)
	IUC	154/185 (83,2 %)	144/165 (87,3 %)	4,0	(-3,4 à 11,4)
	PA	74/80 (92,5 %)	71/76 (93,4 %)	0,9	(-7,1 à 8,9)

<sup>a</sup> Lors de la visite après le traitement (10 à 14 jours après l'administration de la dernière dose active de lévofoxacine et 5 à 9 jours après l'administration de la dernière dose active de ciprofloxacine)

<sup>b</sup> La population ITTm comprenait des sujets qui présentaient un diagnostic clinique de PA ou d'IUC et une culture urinaire positive ( $\geq 10^5$  CFU/ml) avec un maximum de 2 agents pathogènes lors de l'inclusion.

<sup>c</sup> Le groupe représenté par la population ITTm comprenait un petit nombre de sujets traités par voie intraveineuse (lévofoxacine : 8; témoin : 9), munis d'un cathéter (lévofoxacine : 4; témoin : 5) ou présentant une bactériémie (lévofoxacine : 13; témoin : 12).

<sup>d</sup> La population microbiologiquement évaluable comprenait des sujets ayant un diagnostic confirmé d'IUC ou de PA selon les critères d'inclusion précisés dans le protocole et présentant dans l'urine un pathogène connu à croissance suffisante ( $\geq 10^5$  CFU/ml) qui satisfaisait aux autres critères d'évaluation microbiologique.

<sup>e</sup> Le groupe représenté par la population microbiologiquement évaluable comprenait un petit nombre de sujets traités par voie intraveineuse (lévofoxacine : 4; témoin : 3), munis d'un cathéter (lévofoxacine : 3; témoin : 3) ou présentant une bactériémie (lévofoxacine : 10; témoin : 8).

<sup>f</sup> Différence obtenue entre les taux d'éradication (témoin moins lévofoxacine)

<sup>g</sup> IC à 95 % de part et d'autre de la différence (témoin moins lévofoxacine) entre les taux d'éradication microbiologique.

**Tableau 2.35 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène lors de la visite après le traitement**

<i>Agent pathogène</i>	<i>Lévofoxacine à 750 mg x 5 jours</i> <i>n/N (%)</i>			<i>Témoin</i> <i>n/N (%)</i>		
<b>Population ITTm</b>						
	<b>Globale</b>	<b>PA</b>	<b>IUc</b>	<b>Globale</b>	<b>PA</b>	<b>IUc</b>
<i>Escherichia coli</i>	165/206 (80,1)	67/81 (82,7)	98/125 (78,4)	158/216 (73,1)	70/89 (78,7)	88/127 (69,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21/29 (72,4)		19/26 (73,1)	26/29 (89,7)		22/25 (88,0)
<i>Proteus mirabilis</i>	13/13 (100,0)		10/10 (100,0)	6/7 (85,7)		6/7 (85,7)
<i>Escherichia coli</i> avec bactériémie		7/12 (58,3)			8/12 (66,7)	
<b>Population microbiologiquement évaluable</b>						
	<b>Globale</b>	<b>PA</b>	<b>IUc</b>	<b>Globale</b>	<b>PA</b>	<b>IUc</b>
<i>Escherichia coli</i>	155/172 (90,1)	63/69 (91,3)	92/103 (89,3)	148/168 (88,1)	63/67 (94,0)	85/101 (84,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20/23 (87,0)		18/21 (85,7)	24/26 (92,3)		21/23 (91,3)
<i>Proteus mirabilis</i>	12/12 (100,0)		9/9 (100,0)	6/6 (100,0)		6/6 (100,0)
<i>Escherichia coli</i> avec bactériémie		6/9 (66,7)			7/8 (87,5)	

**Tableau 2.36 - Taux de rechute lors de la visite après traitement<sup>a</sup>**

	<i>Lévofoxacine à 750 mg</i> <i>x 5 jours</i> <i>n/N (%)</i>	<i>Témoin</i> <i>n/N (%)</i>
<b>Population ITTm</b>		
Globale (IUc ou PA)	13/207 (6,3)	11/204 (5,4)
IUc	8/136 (5,9)	10/139 (7,2)
PA	5/71 (7,0)	1/65 (1,5)
<b>Population microbiologiquement évaluable</b>		
Globale (IUc ou PA)	12/199 (6,0)	11/195 (5,6)
IUc	7/131 (5,3)	10/135 (7,4)
PA	5/68 (7,4)	1/60 (1,7)

<sup>a</sup> 33 à 40 jours après l'administration de la dernière dose active de lévofoxacine et 28 à 35 jours après l'administration de la dernière dose active de ciprofloxacine.

Schéma thérapeutique de 10 jours

**Tableau 2.37 - Succès clinique<sup>a</sup> dans le cadre d'études de base sur les infections urinaires compliquées et la pyélonéphrite aiguë – Sujets microbiologiquement évaluable**

<b>N° de l'étude</b>	<b>Lévofoxacine</b> <b>n/N (%)</b>	<b>Témoin</b> <b>n/N (%)</b>	<b>Intervalle de confiance</b> <b>à 95 %</b>
L91-058	163/177 (92,1)	155/171 (90,6)	(-7,6 à 4,7)
L91-059	195/209 (93,3)	183/204 (89,7)	(-9,2 à 2,0)

<sup>a</sup> guérison et amélioration

**Tableau 2.38 - Éradication microbiologique dans le cadre d'études de base sur les infections urinaires compliquées et la pyélonéphrite aiguë – Sujets microbiologiquement évaluable**

N° de l'étude	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
L91-058	164/177 (92,7)	159/171 (93,0)	(-5,4 à 6,0)
L91-059	198/209 (94,7)	189/204 (92,6)	(-7,0 à 2,8)

**Tableau 2.39 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (L91-058)**

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
<i>Escherichia coli</i>	88/92 (95,7)	96/99 (97,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31/32 (96,9)	22/23 (95,7)
<i>Streptococcus faecalis</i>	8/9 (88,9)	6/11 (54,5)
<i>Proteus mirabilis</i>	13/14 (92,9)	5/5 (100,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7/12 (58,3)	7/7 (100,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	9/9 (100,0)	4/4 (100,0)

**Tableau 2.40 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (L91-059)**

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
<i>Escherichia coli</i>	118/119 (99,2)	116/118 (98,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29/31 (93,5)	23/25 (92,0)
<i>Proteus mirabilis</i>	11/11 (100,0)	9/9 (100,0)
<i>Streptococcus faecalis</i>	4/8 (50,0)	6/8 (75,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8/9 (88,9)	4/6 (66,7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	6/7 (85,7)	4/6 (66,7)

## **Infections urinaires non compliquées**

### **Données démographiques et plans d'essai**

**Tableau 2.41 - Résumé des données démographiques de la population à l'étude pour les essais cliniques sur les infections urinaires non compliquées**

N° de l'étude	Plan d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude <sup>a</sup> (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe masculin/ féminin
LOFBO-UTI-060	Multicentrique, randomisé, témoin actif, double insu	Lévofoxacine orale à 250 mg die x 3 jours	n = 298	31,3 (18 à 57)	0/298
		Ofloxacin orale à 200 mg b.i.d. x 3 jours	n = 296	32,0 (18 à 71)	0/296

<sup>a</sup> Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

## Résultats de l'étude

**Tableau 2.42 - Résultats de l'étude LOFBO-UTI-060 sur les infections urinaires non compliquées**

Critères de jugement	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
Taux de succès clinique <sup>a</sup>	154/157 (98,1)	160/165 (97,0)	(-4,8 à 2,6)
Taux d'éradication microbiologique <sup>b</sup>	151/157 (96,2)	153/165 (92,7)	(-8,7 à 1,8)

<sup>a</sup> Le succès comprend la guérison et l'amélioration; population microbiologiquement évaluable

<sup>b</sup> Taux globaux d'éradication microbiologique par sujet pour la population microbiologiquement évaluable

**Tableau 2.43 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (LOFBO-UTI-060)**

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
<i>Escherichia coli</i>	125/127 (98,4)	131/138 (94,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10/11 (90,9)	8/8 (100,0)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	8/8 (100,0)	3/3 (100,0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5/5 (100,0)	3/3 (100,0)

## Prostatite bactérienne chronique

### Données démographiques et plans d'essai

**Tableau 2.44 - Résumé des données démographiques de la population à l'étude pour les essais cliniques sur la prostatite bactérienne chronique**

N° de l'étude	Plan d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude <sup>a</sup> (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe masculin/ féminin
CAPSS-101	Multicentrique, randomisée, témoin actif, double insu	Lévofoxacine orale à 500 mg die x 28 jours	n = 197	50,9 (18 à 81)	197/0
		Ciprofloxacine orale à 500 mg b.i.d. x 28 jours	n = 180	51,5 (19 à 83)	180/0

<sup>a</sup> Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

## Résultats de l'étude

**Tableau 2.45 - Résultats de l'étude CAPSS-101 sur la prostatite bactérienne chronique**

Critères de jugement	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
Taux de succès clinique <sup>a</sup>	122/170 (71,8)	107/151 (70,9)	(-11,15 à 9,34)
Taux d'éradication microbiologique <sup>b</sup>	102/136 (75,0)	96/125 (76,8)	(-8,98 à 12,58)

<sup>a</sup> Le succès comprend la guérison et l'amélioration; population ITTm

<sup>b</sup> Taux globaux d'éradication microbiologique par sujet pour la population microbiologiquement évaluable

**Tableau 2.46 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (CAPSS-101)**

Agent pathogène	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
<i>Escherichia coli</i>	14/15 (93,3)	9/11 (81,8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	39/54 (72,2)	34/45 (75,6)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20/24 (83,3)	26/29 (89,7)

## PHARMACOLOGIE

### DÉTAILLÉE Pharmacologie

#### animale Pharmacodynamie

Le tableau suivant résume les principales observations issues des études de pharmacologie animale sur la lévofloxacine :

**Tableau 2.47 - Résumé des principaux effets pharmacologiques non cliniques de la lévofloxacine**

Appareil ou système	Espèce	Principales observations
Système nerveux central	souris	≥ 600 mg/kg p.o. : réduction de l'activité locomotrice spontanée, dépression du SNC, diminution du réflexe du pavillon de l'oreille, diminution des contorsions en réponse à l'acide acétique, incidence accrue de convulsions induites par la strychnine, le pentétrazole et la caféine; ≥ 200 mg/kg i.v. : convulsions après une injection rapide, réduction de l'activité motrice spontanée, du tonus musculaire et de la température corporelle, altération de la posture, accroissement de la fréquence respiratoire et prolongement du temps de sommeil induit par l'hexobarbital
	rat	200 mg/kg i.v. : inhibition du réflexe conditionné d'évitement 200 mg/kg i.p. : augmentation de l'activité motrice spontanée, altération de la posture, augmentation de l'instabilité psychomotrice
	lapin	200 mg/kg p.o. : baisse de la température corporelle
	chat	≥ 6 mg/kg i.v. : réduction du réflexe spinal ≥ 30 mg/kg i.v. : allongement de la phase d'éveil à l'EEG, décharges épileptiques
Système nerveux autonome	chat	20 mg/kg i.v. : réduction de la réponse contractile de la membrane nictitante à la stimulation pré et postganglionnaire; suppression de la réponse dépressive à l'acétylcholine
Système cardiopulmonaire	chien	≥ 6 mg/kg en bolus i.v. : baisse de la tension artérielle, de la pression ventriculaire gauche et de la profondeur de la respiration; ≤ 10 mg/kg en perfusion i.v. : aucun effet sur la TA; ≥ 20 mg/kg en perfusion i.v. : baisse de la TA, réduction du débit cardiaque et du débit systolique; hausse du taux sérique d'histamine.
Système gastro-intestinal	souris	200 mg/kg i.v. : inhibition des mouvements gastriques propulsifs
	rat	≥ 200 mg/kg p.o. : réduction du volume de suc gastrique, de l'acidité totale et du débit de la sécrétion de pepsine; hausse du pH du suc gastrique; 600 mg/kg : diminution de la vidange gastrique; 200 mg/kg, i.v. : diminution du volume de suc gastrique, du débit de la sécrétion d'acide et de pepsine et de la vidange gastrique; hausse du pH gastrique
Appareil urinaire	rat	≥ 200 mg/kg p.o. : diminution du volume urinaire et de l'élimination des électrolytes; 200 mg/kg i.v. : réduction du volume urinaire
Inflammation	rat	600 mg/kg p.o. : inhibition de l'œdème des pattes induit par la carragénine

Muscles lisses isolés		Artères mésentériques, rénales, fémorales et basilaires du chien : inhibition des contractions provoquées par la noradrénaline $\geq 10 \times 10^{-6}$ M; artère thoracique du lapin : inhibition compétitive des contractions induites par la phényléphrine
-----------------------	--	---

Chez la souris, l'effet stimulateur des quinolones sur le SNC est intensifié par l'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les études *in vitro* et *in vivo* sur les animaux indiquent que la lévofloxacine n'est ni inducteur ni inhibiteur enzymatique à l'intérieur de la gamme de concentrations plasmatiques thérapeutiques chez l'être humain; par conséquent, on ne s'attend à aucune interaction enzymatique, liée au métabolisme de médicaments, avec d'autres médicaments ou substances.

## **Pharmacologie humaine**

### Pharmacodynamie

#### **Études mesurant les effets sur l'intervalle QT et l'intervalle QT corrigé (QTc)**

Deux études contrôlées par placebo à double insu ont été menées pour évaluer l'effet de la lévofloxacine sur l'intervalle QTc chez des hommes et des femmes âgés de 18 à 84 ans en bonne santé. Dans les deux cas, il s'agissait d'études à dose unique comportant quatre traitements avec permutation. Une étude évaluait la relation dose-effet, l'autre était une étude comparative qui visait à mesurer les effets de doses de lévofloxacine et de deux autres fluoroquinolones. Dans cette étude comparative, les sujets recevaient deux fois la dose recommandée de ces antibiotiques pour le traitement de sujets, par ailleurs en bonne santé, atteints de pneumonie extra-hospitalière. Dans les deux essais, aucun effet sur l'intervalle QT par rapport au placebo n'a été observé aux doses de lévofloxacine étudiées (haut de la figure A et de la figure B).

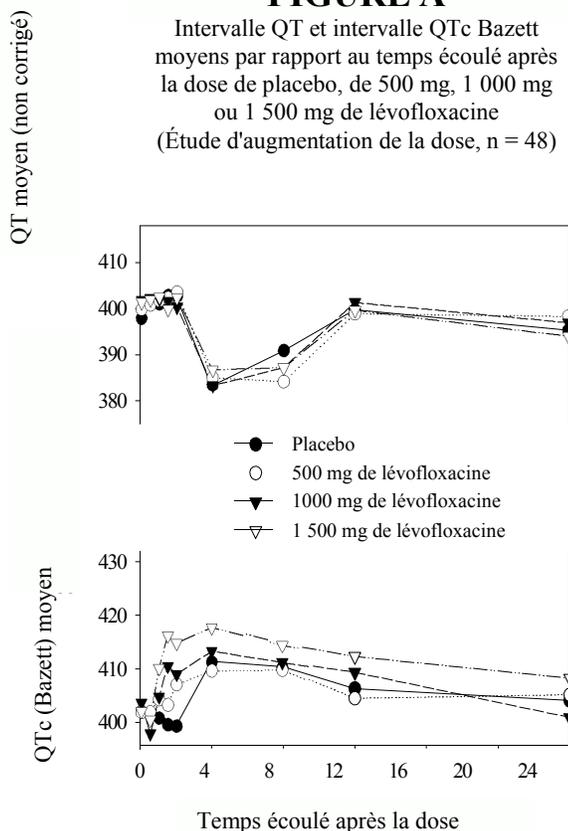
**Étude d'augmentation de la dose (Figure A) :** Dans cet essai, le changement moyen de l'intervalle QTc moyen (calculé d'après des mesures prises toutes les demi-heures pendant deux heures et 4, 8, 12 et 24 heures après le traitement) par rapport à l'intervalle QTc de départ (calculé comme la moyenne des intervalles QTc mesurés 24, 20, 16 heures avant et immédiatement avant le traitement) était une baisse de 1,84 msec après le traitement avec 500 mg de lévofloxacine, une augmentation de 1,55 msec après le traitement avec 1 000 mg et une augmentation de 6,40 msec après le traitement avec 1 500 mg. Le changement de l'intervalle QTc à la  $C_{max}$  (calculé à l'aide de la formule de Bazett) après le traitement avec 500 mg de lévofloxacine n'était pas significatif par rapport à celui mesuré après le traitement par placebo. Dans cet essai, le changement moyen de l'intervalle QTc (Bazett) à la  $C_{max}$  par rapport à l'intervalle QTc de départ (calculé comme la moyenne des intervalles QTc mesurés 24, 20, 16 heures avant et immédiatement avant le traitement) était de - 3,20 msec après le traitement avec 500 mg de lévofloxacine, de 7,82 msec après le traitement avec 1 000 mg de lévofloxacine et de 10,58 msec après le traitement avec 1 500 mg de lévofloxacine.

**Étude comparative contrôlée par placebo (Figure B; montrant uniquement les données de la lévofloxacine et du placebo) :** Dans cette étude, le changement moyen de l'intervalle QTc moyen (calculé d'après des mesures prises toutes les demi-heures pendant quatre heures et 8, 12

et 24 heures après le traitement) par rapport à l'intervalle QTc de départ (calculé comme la moyenne des intervalles QTc mesurés 24, 20, 16 heures avant et immédiatement avant le traitement) était de 3,58 msec après le traitement avec 1 000 mg de lévofloxacine. Dans cette étude, le changement de l'intervalle QTc (Bazett) à la C<sub>max</sub> par rapport à l'intervalle QTc de départ (calculé comme la moyenne des intervalles QTc mesurés 24, 20, 16 heures avant et immédiatement avant le traitement) était de 5,32 msec après le traitement avec 1 000 mg de lévofloxacine.

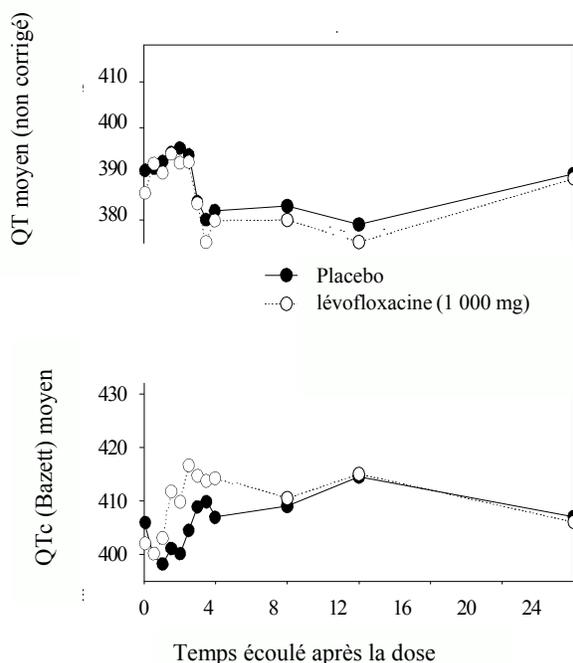
**FIGURE A**

Intervalle QT et intervalle QTc Bazett moyens par rapport au temps écoulé après la dose de placebo, de 500 mg, 1 000 mg ou 1 500 mg de lévofloxacine (Étude d'augmentation de la dose, n = 48)



**FIGURE B**

Intervalle QT et intervalle QTc Bazett moyens par rapport au temps écoulé après la dose de placebo ou de 1 000 mg de lévofloxacine (Étude comparative, n = 48)



## Pharmacocinétique

### **Absorption**

#### *Administration orale*

La lévofloxacine est absorbée rapidement et presque complètement après administration orale. Le pic plasmatique est généralement obtenu une ou deux heures après l'ingestion. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg et d'un comprimé de 750 mg est d'environ 99 % dans les deux cas, ce qui démontre une absorption complète par voie orale. La pharmacocinétique de la lévofloxacine est linéaire et prévisible après l'administration orale de doses uniques et de doses multiples. Après la prise de doses uniques de 250 à 1 000 mg par des sujets sains, la concentration plasmatique augmente proportionnellement à la dose de la manière suivante (moyenne ± ÉT) :

Dose orale (mg)	n	Pic plasmatique ( $\mu\text{g/ml}$ )	Aire sous la courbe ( $\text{ASC}_{0-\infty}$ , $\mu\text{g.h/ml}$ )
250	15	$2,8 \pm 0,4$	$27,2 \pm 3,9$
500	23	$5,1 \pm 0,8$	$47,9 \pm 6,8$
750	10	$7,1 \pm 1,4$	$82,2 \pm 14,3$
1 000	10	$8,9 \pm 1,9$	$111,0 \pm 20,8$

L'état d'équilibre est atteint en 48 heures après l'administration orale de 500 mg ou de 750 mg une fois par jour. Après l'administration répétée de doses orales une fois par jour, le pic plasmatique a été d'environ  $5,7 \mu\text{g/ml}$  et le creux plasmatique de  $0,5 \mu\text{g/ml}$  pour la dose de 500 mg et d'environ  $8,6 \mu\text{g/ml}$  et  $1,1 \mu\text{g/ml}$  respectivement pour la dose de 750 mg.

La prise de nourriture en même temps que la lévofloxacine augmente le délai d'obtention du pic plasmatique d'environ une heure et réduit légèrement la concentration maximale de l'ordre de 14 %.

#### *Administration intraveineuse*

La pharmacocinétique de la lévofloxacine est linéaire et prévisible après l'administration de doses i.v. uniques et multiples. Après la perfusion intraveineuse durant 60 minutes d'une dose unique de 500 mg à des volontaires en bonne santé, la moyenne des pics de concentration plasmatique a été de  $6,2 \mu\text{g/ml}$  et après la perfusion i.v. d'une dose de 750 mg durant 90 minutes, elle a été de  $7,99 \mu\text{g/ml}$ . L'état d'équilibre est atteint dans les 48 heures après des doses de 500 mg et de 750 mg administrées une fois par jour. Le pic et le creux plasmatiques ont avoisiné  $6,4$  et  $0,6 \mu\text{g/ml}$ , respectivement, après l'administration de doses multiples de 500 mg une fois par jour, et  $7,92$  et  $0,85 \mu\text{g/ml}$  après l'administration de doses multiples de 750 mg une fois par jour.

Le profil de la concentration plasmatique de lévofloxacine suivant l'administration i.v. est semblable et comparable en termes de biodisponibilité (ASC) au profil observé suivant l'administration de comprimés à doses égales (mg/mg). On peut donc considérer que la voie orale et la voie intraveineuse sont interchangeable.

#### **Distribution**

Le volume de distribution moyen de la lévofloxacine varie habituellement entre 74 et 112 litres après l'administration de doses uniques ou multiples de 500 mg ou de 750 mg, ce qui indique une distribution largement répandue dans les tissus de l'organisme. La lévofloxacine atteint sa concentration maximale dans les tissus cutanés ( $11,7 \mu\text{g/g}$  pour une dose de 750 mg) et dans le liquide des phlyctènes ( $4,33 \mu\text{g/g}$  pour une dose de 500 mg) environ trois à quatre heures après l'administration. Le rapport entre l'ASC d'un échantillon de tissu cutané et l'ASC de la concentration plasmatique est d'environ 2 et le rapport entre l'ASC de la concentration dans le liquide des phlyctènes et l'ASC de la concentration plasmatique est d'environ 1, après l'administration orale de doses multiples respectives de 750 mg et de 500 mg une fois par jour à des sujets en bonne santé. La lévofloxacine diffuse également dans le tissu pulmonaire. En général, les concentrations pulmonaires étaient deux à cinq fois plus élevées que les taux

plasmatiques, variant d'environ 2,4 à 11,3 µg/g au cours des 24 heures suivant l'administration d'une dose orale unique de 500 mg. La lévofloxacine pénètre aussi dans les tissus osseux corticaux et spongieux de la tête fémorale et de la partie distale du fémur. Des pics de concentration dans ces tissus allant de 2,4 à 15 µg/g ont été obtenus en général deux à trois heures après une dose orale unique de 500 mg.

*In vitro*, dans une gamme clinique pertinente (1 à 10 µg/ml) de concentrations de lévofloxacine sériques/plasmatiques, la lévofloxacine est liée aux protéines sériques dans une proportion d'environ 24 à 38 % pour toutes les espèces étudiées, selon la méthode de dialyse à l'état d'équilibre. La lévofloxacine est liée principalement (environ 21 à 30 %) à l'albumine sérique chez l'être humain. La liaison de la lévofloxacine aux protéines sériques est indépendante de la concentration du médicament.

### **Métabolisme**

La lévofloxacine est stéréochimiquement stable dans le plasma et l'urine et n'est pas biotransformée en son énantiomère, la D-ofloxacine. La lévofloxacine est peu métabolisée chez l'être humain et est éliminée principalement sous forme inchangée dans l'urine. Après administration orale, on a retrouvé environ 87 % de la dose administrée intacte dans l'urine dans les 48 heures, tandis que moins de 4 % de la dose a été récupérée dans les fèces après 72 heures. Moins de 5 % de la dose a été décelée dans l'urine sous forme de dérivés diméthylé et N-oxyde, les seuls métabolites qui ont été identifiés chez l'être humain. Ces métabolites ont peu d'activité pharmacologique pertinente.

### **Élimination**

La lévofloxacine est éliminée principalement sous forme inchangée dans l'urine chez l'être humain. La demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne varie d'environ six à huit heures après des doses uniques ou multiples administrées par voie orale ou intraveineuse. La clairance corporelle totale moyenne apparente varie d'environ 144 à 226 ml/min et la clairance rénale de 96 à 142 ml/min. Une clairance rénale dépassant le taux de filtration glomérulaire permet de présumer que la lévofloxacine subit une sécrétion tubulaire en plus d'une filtration glomérulaire. L'administration concomitante de cimétidine ou de probénécide entraîne une réduction d'environ 24 % et 35 % de la clairance rénale de la lévofloxacine, ce qui indique qu'une sécrétion de la lévofloxacine s'effectue dans le tube contourné proximal. Aucun cristal de lévofloxacine n'a été décelé dans les échantillons d'urine fraîchement prélevés de sujets recevant de la lévofloxacine.

### **Facteurs influençant la pharmacocinétique**

#### **Populations particulières**

##### **Personnes âgées**

La pharmacocinétique de la lévofloxacine ne varie pas significativement entre les sujets jeunes et âgés si on tient compte des différences de clairance de la créatinine. Après l'administration d'une dose orale de 500 mg de lévofloxacine à des sujets âgés en bonne santé (66 à 80 ans), la demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne de la lévofloxacine a été d'environ 7,6 heures, comparativement à environ six heures chez des adultes plus jeunes. La différence était attribuable à la variation de l'état de la fonction rénale des sujets et n'a pas été jugée cliniquement

significative. L'absorption du médicament ne semble pas être influencée par l'âge. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de lévofloxacine uniquement d'après l'âge.

### Enfants

La pharmacocinétique de la lévofloxacine chez les enfants n'a pas été évaluée.

### Sexe

Le sexe n'influence pas significativement la pharmacocinétique de la lévofloxacine lorsque les différences au niveau de la clairance de la créatinine sont prises en considération. Après l'administration d'une dose orale de 500 mg de lévofloxacine à des hommes en bonne santé, la demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne a été d'environ 7,5 heures, comparativement à environ 6,1 heures chez les sujets de sexe féminin. Cette différence était attribuable aux différences au niveau de la fonction rénale entre les hommes et les femmes et n'a pas été jugée cliniquement significative. Le sexe ne semble pas influencer l'absorption du médicament. Il n'y a donc pas lieu de modifier la posologie d'après le sexe seulement.

### Race

On a vérifié si la race influe sur la pharmacocinétique de la lévofloxacine à l'aide d'une analyse de covariance portant sur 72 sujets : 48 Blancs et 24 non Blancs. La clairance corporelle totale apparente et le volume de distribution apparent n'ont pas été influencés par la race.

### Insuffisance rénale

La clairance de la lévofloxacine est réduite et la demi-vie d'élimination plasmatique est prolongée chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine  $\leq 80$  ml/min). Il faudra peut-être réduire la posologie chez ces sujets pour éviter l'accumulation de lévofloxacine. Ni l'hémodialyse ni la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) n'est efficace pour évacuer la lévofloxacine de l'organisme, ce qui indique qu'il n'est pas nécessaire d'administrer des doses supplémentaires de lévofloxacine après une hémodialyse ou une DPCA (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### *Rapport plasmatique*

Comparaison entre les ASC<sup>a</sup> à l'état d'équilibre prévues chez des insuffisants rénaux et chez des sujets ayant une fonction rénale normale :

	Clairance de la créatinine 50 à 80 ml/min recevant 500 mg q24h	Clairance de la créatinine 20 à 49 ml/min recevant 250 mg q24h	Clairance de la créatinine < 20 ml/min recevant 250 mg q48h
ASC par rapport à celle de sujets ayant une fonction rénale normale et recevant 500 mg q24h	172 %	183 %	139 %
ASC par rapport à celle de sujets ayant une fonction rénale normale et recevant 500 mg q12h	89 %	94 %	71 %

<sup>a</sup> Les valeurs ont été extrapolées à partir de la courbe de la concentration plasmatique moyenne de lévofloxacine en fonction du temps chez des sujets ayant une fonction rénale normale (n = 23) et des sujets ayant une dysfonction rénale (n = 3 pour Cl<sub>Cr</sub> 50 à 80 ml/min, n = 8 pour Cl<sub>Cr</sub> 20 à 49 ml/min et n = 6 pour Cl<sub>Cr</sub> < 20 ml/min).

### Concentrations urinaires

Les concentrations moyennes ± ÉT (µg/ml) de lévofloxacine dans l'urine après l'administration d'une dose orale de 500 mg chez des insuffisants rénaux sont résumées ci-dessous<sup>a</sup> :

Intervalle de prélèvement	Cl <sub>Cr</sub> 50 à 80 ml/min n <sup>b</sup> = 3	Cl <sub>Cr</sub> 20 à 49 ml/min n = 8	Cl <sub>Cr</sub> < 20 ml/min n = 6
0 - 6 h	185 ± 61,7	98,1 ± 48,1	66,5 ± 27,3
6 - 12 h	91,6 ± 24,4	75,2 ± 22,1	39,0 ± 23,1
12 - 24 h	156 ± 183	58,6 ± 31,1	29,5 ± 20,7
24 - 36 h	49,7 ± 16,2	44,1 ± 10,6	< 25
36 - 48 h	< 25	< 25	< 25

<sup>a</sup> limite de la détermination quantitative = 25 µg/ml

<sup>b</sup> n = nombre de sujets

Concentrations urinaires de lévofloxacine (µg/ml) à l'état d'équilibre prévues chez des insuffisants rénaux avec le schéma posologique ajusté tel que recommandé dans le traitement des infections urinaires compliquées et de la pyélonéphrite aiguë<sup>a</sup> :

Intervalle de prélèvement	Cl <sub>Cr</sub> 50 à 80 ml/min recevant 250 mg q24h	Cl <sub>Cr</sub> 20 à 49 ml/min recevant 250 mg q24h	Cl <sub>Cr</sub> < 20 ml/min recevant 250 mg q48h
0 - 6 h	161	103	54
6 - 12 h	61	76	29
12 - 24 h	40	58	24
24 - 36 h	--	--	23
36 - 48 h	--	--	16

<sup>a</sup> Les valeurs ont été extrapolées à partir du profil pharmacocinétique moyen de sujets présentant une dysfonction rénale (n = 12 pour Cl<sub>Cr</sub> 50 à 80 ml/min, n = 8 pour Cl<sub>Cr</sub> 20 à 49 ml/min et n = 6 pour Cl<sub>Cr</sub> < 20 ml/min).

### Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique chez les sujets présentant une dysfonction hépatique n'a été effectuée. En raison du métabolisme limité de la lévofloxacine, une dysfonction hépatique ne devrait pas en modifier la pharmacocinétique.

### Infection bactérienne

La pharmacocinétique de la lévofloxacine en présence d'une infection bactérienne extra-hospitalière grave est semblable à celle qui est observée en l'absence d'infection.

### Infection à VIH

La pharmacocinétique de la lévofloxacine chez les sujets séropositifs au VIH (nombre de

cellules CD4 variant de 17 à 772) est semblable à celle qui a été observée chez les sujets bien portants.

### **Interactions médicamenteuses**

On a étudié le risque d'interactions pharmacocinétiques entre la lévofloxacine et la théophylline, la warfarine, la cyclosporine, la digoxine, le probénécide, la cimétidine, le sucralfate, la zidovudine et les antiacides (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

## MICROBIOLOGIE

La lévofloxacine est l'isomère lévogyre du racémate ofloxacine, un antibactérien de la famille des quinolones. L'activité antibactérienne de l'ofloxacine réside principalement dans l'isomère lévogyre. La lévofloxacine et les autres quinolones agissent en inhibant la topo-isomérase II (ADN-gyrase) et la topo-isomérase IV des bactéries, enzymes essentielles à la réplication, à la transcription, à la réparation et à la recombinaison de l'ADN. À cet égard, l'isomère lévogyre produit plus de liaisons hydrogène et, de ce fait, des complexes plus stables avec l'ADN-gyrase que l'isomère dextrogyre. Sur le plan microbiologique, cela se traduit par une activité antibactérienne entre 25 et 40 fois plus élevée pour le L-isomère, la lévofloxacine, que pour le D-isomère. Les quinolones inhibent rapidement et spécifiquement la synthèse de l'ADN bactérien.

La lévofloxacine exerce une activité *in vitro* contre un large spectre de germes aérobies et anaérobies gram-positifs et gram-négatifs. La lévofloxacine est souvent bactéricide à des concentrations égales ou supérieures aux concentrations minimales inhibitrices (CMI). L'activité *in vitro* de la lévofloxacine contre des isolats cliniques est résumée au tableau 2.48.

**Tableau 2.48 - Activité *in vitro* de la lévofloxacine contre des isolats cliniques**

Micro-organisme	(Nombre d'isolats)	CMI (µg/ml)		
		50 %	90 %	Intervalle
<i>Acinetobacter baumannii</i>	(57)	0,120	16,000	0,060 à > 16,000
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	(48)	0,250	0,250	0,030 à 64,000
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	(10)	0,250	0,250	0,125 à 0,500
<i>Citrobacter diversus</i>	(20)	0,030	0,030	0,015 à 0,060
<i>Citrobacter freundii</i>	(50)	0,060	1,000	0,015 à 8,000
<i>Enterobacter spp.</i>	(200)	0,060	0,500	≤ 0,008 à > 16,000
<i>Enterobacter aerogenes</i>	(44)	0,250	0,500	0,060 à 2,000
<i>Enterobacter agglomerans</i>	(13)	0,250	0,250	0,060 à 0,500
<i>Enterobacter cloacae</i>	(97)	0,250	0,500	0,025 à 16,000
<i>Enterococcus spp.</i>	(162)	1,000	> 16,000	0,500 à > 16,000
<i>Enterococcus (Streptococcus) faecalis</i>	(122)	1,000	16,000	0,250 à 64,000
<i>Escherichia coli</i>	(817)	0,030	0,060	≤ 0,008 à > 16,000
<i>Hæmophilus influenzae</i>	(94)	0,015	0,015	≤ 0,008 à 0,030
<i>Hæmophilus parainfluenzae</i>	(127)	0,250	0,250	0,015 à 1,000
<i>Hæmophilus parahemolyticus</i>	(12)	0,250	0,250	0,008 à 0,250
<i>Klebsiella spp.</i>	(345)	0,060	1,000	0,015 à 16,000

<i>Klebsiella oxytoca</i>	(43)	0,250	0,250	0,030 à 2,000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(225)	0,250	0,500	0,060 à 18,000
Micro-organisme	(Nombre d'isolats)	CMI (µg/ml)		
		50 %	90 %	Intervalle
<i>Legionella pneumophila</i>	(10)		0,030	0,0079 à 0,030
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	(110)	0,250	0,250	0,0150 à 1,000
<i>Morganella morganii</i>	(43)	0,060	1,000	0,0150 à > 16,000
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	(60)	0,250	0,500	0,250 à 0,500
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	(47)	≤ 0,008	0,016	≤ 0,008 à 0,060
<i>Neisseria meningitidis</i>	(13)	0,250	0,250	0,250 à 0,500
<i>Proteus et Providencia spp.</i>	(36)	0,060	1,000	0,015 à > 16,000
<i>Proteus mirabilis</i>	(123)	0,060	0,120	0,015 à 4,000
<i>Proteus vulgaris</i>	(14)	0,250	0,250	0,250 à 0,500
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>†</sup>	(378)	1,000	8,000	0,030 à > 16,000
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	(17)	0,500	2,000	0,250 à 4,000
<i>Salmonella spp.</i>	(10)	0,060	0,060	0,060 à 0,250
<i>Serratia spp.</i>	(65)	0,120	0,500	0,030 à > 16,000
<i>Serratia marcescens</i>	(42)	0,250	1,000	0,125 à 4,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	(565)	0,250	0,500	0,125 à 32,000
<i>Staphylococcus aureus</i> , méthicillino-résistant (SAMR) <sup>††</sup>	(25)	0,250	0,500	0,120 à 1,000
<i>Staphylococcus aureus</i> , méthicillino-sensible (SAMS)	(25)	0,250	0,500	0,120 à 0,500
<i>Staphylococcus aureus</i> , oxacillino-résistant	(62)	8,000	> 16,000	0,120 à > 16,000
<i>Staphylococcus aureus</i> , oxacillino-sensible	(367)	0,120	0,500	0,030 à 16,000
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(47)	0,250	8,000	0,250 à 32,000
<i>Staphylococcus epidermidis</i> méthicillino-résistant (SEMR)	(14)	0,250	0,250	0,120 à 0,500
<i>Staphylococcus epidermidis</i> méthicillino-sensible (SEMS)	(12)	0,250	1,000	0,250 à 1,000
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	(16)	0,500	1,000	0,250 à 2,000
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	(43)	2,000	16,000	0,250 à 16,000
<i>Streptococcus</i> (groupe viridans)	(8)	0,750	1,000	0,250 à 1,000
<i>Streptococcus</i> (groupe C)	(28)	0,500	1,000	0,250 à 2,000

<i>Streptococcus</i> (groupe G)	(34)	0,500	1,000	0,250 à 2,000
<i>Streptococcus agalactiae</i>	(96)	1,000	2,000	0,500 à 2,000
<i>Streptococcus milleri</i>	(35)	0,500	1,000	0,250 à 4,000

Micro-organisme	(Nombre d'isolats)	CMI (µg/ml)		
		50 %	90 %	Intervalle
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(99)	1,000	1,000	0,500 à 2,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , pénicillino-sensible (CMI ≤ 0,06 µg/ml) <sup>‡</sup>	(2 699)	0,500	1,000	≤ 0,004 à > 8,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , pénicillino-résistant (CMI ≥ 2,0 µg/ml) <sup>‡</sup>	(538)	0,500	1,000	≤ 0,004 à 2,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , clarithromycino-sensible (CMI ≤ 0,25 µg/ml) <sup>‡</sup>	(502)	0,500	1,000	0,250 à > 16,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , clarithromycino-résistant (CMI ≥ 1,0 µg/ml) <sup>‡</sup>	(136)	1,000	2,000	0,12 à 16,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , érythromycino-résistant (CMI ≥ 1,0 µg/ml) <sup>‡</sup>	(27)	1,000	1,000	0,500 à 16,000
<i>Streptococcus pyogenes</i>	(87)	0,500	1,000	0,250 à 2,000
<i>Streptococcus sanguis</i>	(19)	1,000	2,000	0,250 à 2,000

<sup>†</sup> Comme avec d'autres médicaments de cette classe, certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* peuvent acquérir assez rapidement une résistance à la lévofloxacine.

<sup>††</sup> Les données obtenues pour des isolats issues d'études cliniques sur les infections compliquées de la peau et des annexes cutanées, et de la littérature, indiquent que la valeur de la CMI a augmenté pour le SAMR (voir sous INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE les micro-organismes approuvés).

<sup>‡</sup> Selon la classification du NCCLS

La lévofloxacine n'est pas active contre *Treponema pallidum* (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Maladies transmises sexuellement**).

### Résistance

La résistance à la lévofloxacine due à une mutation spontanée *in vitro* est rare ( $10^{-9}$  à  $10^{-10}$ ). Bien qu'une résistance croisée ait été observée entre la lévofloxacine et d'autres fluoroquinolones, il est possible que certaines bactéries résistant à d'autres quinolones, dont l'ofloxacine, soient sensibles à la lévofloxacine.

### Antibiogrammes

Des tests de sensibilité à la lévofloxacine devraient être effectués car c'est le moyen le plus sûr de prédire son activité.

### Méthodes de dilution

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les concentrations minimales

inhibitrices (CMI) antimicrobiennes. Ces valeurs renseignent sur la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Les CMI doivent être déterminées à l'aide d'un procédé standardisé. Les procédés standardisés reposent sur une méthode de dilution<sup>†1</sup> (milieu liquide ou gélosé), ou méthode équivalente utilisant des concentrations étalonnées d'un inoculum et de concentrations étalonnées de poudre de lévofloxacine. Les résultats doivent être interprétés selon les critères suivants :

Pour les germes aérobies autres que *Hæmophilus influenzae*, *Hæmophilus parainfluenzae* et *Streptococcus pneumoniae* :

<u>CMI (µg/ml)</u>	<u>Interprétation</u>
≤ 2	Sensible (S)
4	Intermédiaire (I)
≥ 8	Résistant (R)

Pour *Hæmophilus influenzae* et *Hæmophilus parainfluenzae*<sup>a</sup> :

<u>CMI (µg/ml)</u>	<u>Interprétation</u>
≤ 2	Sensible (S)

<sup>a</sup> Ces normes d'interprétation ne s'appliquent qu'aux études de sensibilité pour *Hæmophilus influenzae* et *Hæmophilus parainfluenzae* par la méthode de microdilution en milieu liquide utilisant un milieu-test *Hæmophilus*<sup>†1</sup>.

L'absence actuelle de données relatives aux souches résistantes empêche de définir des catégories autres que « sensibles ». Les souches pour lesquelles on obtient des CMI évoquant une catégorie « non sensible » doivent être soumises à un laboratoire de référence pour des tests plus poussés.

Pour *Streptococcus pneumoniae*<sup>b</sup> :

<u>CMI (µg/ml)</u>	<u>Interprétation</u>
≤ 2	Sensible (S)
4	Intermédiaire (I)
≥ 8	Résistant (R)

<sup>b</sup> Ces normes d'interprétation ne s'appliquent qu'aux études de sensibilité par la méthode de microdilution en milieu liquide, utilisant le milieu de Mueller-Hinton ajusté en cations avec 2 à 5 % de sang de cheval lysé.

Un résultat « sensible » indique que l'agent pathogène est susceptible d'être inhibé si l'antibiotique atteint les concentrations normalement obtenues dans le sang. Une activité « intermédiaire » signifie que le résultat doit être jugé équivoque, et si le germe n'est pas complètement sensible à des médicaments de rechange cliniquement appropriés, il y a lieu de refaire le test. Cette catégorie implique une applicabilité clinique possible dans des endroits de l'organisme où le médicament est concentré par des processus physiologiques, ou lorsqu'il est possible d'administrer une forte dose du médicament. Cette catégorie fournit également une zone tampon qui empêche des facteurs techniques mineurs non contrôlés de donner lieu à des erreurs

d'interprétation importantes. Un résultat « résistant » implique que l'agent pathogène ne sera probablement pas inhibé si l'antibiotique atteint les concentrations sanguines normalement obtenues; on choisira alors une autre antibiothérapie.

Les méthodes standardisées de détermination de la sensibilité bactérienne nécessitent l'utilisation de souches-tests pour contrôler les aspects techniques des procédés de laboratoire. La poudre standard de lévofloxacine devrait donner les CMI suivantes :

<u>Micro-organisme</u>		<u>CMI (µg/ml)</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	0,25 à 2
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0,008 à 0,06
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 35218	0,015 à 0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	0,5 à 4
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	0,06 à 0,5
<i>Hæmophilus influenzae</i>	ATCC 49247 <sup>c</sup>	0,008 à 0,03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619 <sup>d</sup>	0,5 à 2

<sup>c</sup> Cet intervalle de référence s'applique uniquement à *H. influenzae* ATCC 49247 soumis à une technique de microdilution en milieu liquide à l'aide du milieu-test *Hæmophilus* (MTH)<sup>1</sup>.

<sup>d</sup> Cet intervalle de référence s'applique uniquement à *S. pneumoniae* ATCC 49619 soumis à une technique de microdilution en milieu liquide à l'aide du milieu Mueller-Hinton ajusté en cations avec 2 à 5 % de sang de cheval lysé.

### Méthodes de diffusion

Les méthodes quantitatives qui reposent sur la mesure du diamètre de la zone d'inhibition fournissent également une estimation reproductible de la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Une de ces techniques standardisées<sup>2</sup> nécessite l'emploi de concentrations étalonnées de l'inoculum. Des disques de papier imprégnés de 5 µg de lévofloxacine sont utilisés pour vérifier la sensibilité des micro-organismes à la lévofloxacine. Les résultats de l'antibiogramme standard utilisant un seul disque de 5 µg de lévofloxacine doivent être interprétés selon les normes suivantes :

Pour les germes aérobies autres que *Hæmophilus influenzae*, *Hæmophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria gonorrhoeae* :

<u>Diamètre de la zone (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≥ 17	Sensible (S)
14 à 16	Intermédiaire (I)
≤ 13	Résistant (R)

Pour *Hæmophilus influenzae* et *Hæmophilus parainfluenzae*<sup>e</sup> :

<u>Diamètre de la zone (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≥ 17	Sensible (S)

<sup>e</sup> Ces normes d'interprétation ne s'appliquent qu'aux études de sensibilité en présence de *Hæmophilus influenzae* et de *Hæmophilus parainfluenzae* par la méthode des disques utilisant le milieu-test *Hæmophilus*\* (MTH)<sup>2</sup>.

L'absence actuelle de données relatives aux souches résistantes empêche de définir des

catégories autres que « sensibles ». Les souches pour lesquelles on obtient une zone d'inhibition évoquant une catégorie « non sensible » doivent être soumises à un laboratoire de référence pour des tests plus poussés.

Pour *Streptococcus pneumoniae*<sup>f</sup> :

<u>Diamètre de la zone (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≥ 17	Sensible (S)
14 à 16	Intermédiaire (I)
≤ 13	Résistant (R)

<sup>f</sup> Ces normes concernant le diamètre des zones d'inhibition pour *Streptococcus pneumoniae* s'appliquent uniquement aux études de sensibilité à l'aide de la gélose de Mueller-Hinton enrichie de 5 % de sang de mouton et incubée à 5 % de CO<sub>2</sub>.

Le principe d'interprétation des résultats de la méthode des disques est le même que celui des techniques de dilution citées plus haut. Une corrélation doit être établie entre le diamètre de la zone d'inhibition et la CMI pour la lévofloxacine.

Comme les techniques de dilution standardisées, les méthodes à disques nécessitent l'utilisation de souches témoins pour contrôler les aspects techniques des procédés de laboratoire. Pour la méthode des disques, le disque imprégné de 5 µg de lévofloxacine devrait donner, dans les souches témoins, des zones d'inhibition ayant les diamètres suivants :

<u>Micro-organisme</u>		<u>Diamètre de la zone (mm)</u>
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	29 à 37
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	19 à 26
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	25 à 30
<i>Hæmophilus influenzae</i>	ATCC 49247 <sup>g</sup>	32 à 40
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619 <sup>h</sup>	20 à 25

<sup>g</sup> Cet intervalle de référence s'applique uniquement à *Hæmophilus influenzae* ATCC 49247 soumis à la méthode des disques utilisant le milieu-test *Hæmophilus* (MTH)<sup>2</sup>.

<sup>h</sup> Cet intervalle de référence ne s'applique qu'à *S. pneumoniae* ATCC 49619 soumis à la méthode des disques utilisant la gélose de Mueller-Hinton enrichie de 5 % de sang de mouton et incubée à 5 % de CO<sub>2</sub>.

‡ RÉFÉRENCES

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, Fourth Edition, 1997.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, Sixth Edition, 1997.

## TOXICOLOGIE

Le potentiel toxique de la lévofloxacine a été évalué au cours d'études de toxicité aiguë, de toxicité subchronique, de carcinogénicité, de mutagénicité, de reproduction et de tératologie et d'études de toxicité spéciales.

### Toxicité aiguë

**Tableau 2.49 - Sommaire des études de toxicité aiguë :**

SOUCHE/ ESPÈCE	NOMBRE D'ANIMAUX PAR GROUPE	VOIE	DL <sub>50</sub> mg/kg	PRINCIPAUX SIGNES DE TOXICITÉ
Souris	M-10 F-10	p.o.	1 881 1 803	↓ de l'activité locomotrice, ptosis, dépression respiratoire, tremblements, convulsions
Souris	M-10	p.o.	1 943	↓ de l'activité locomotrice, ptosis, prostration, tremblements, convulsions
Rat	M-10 F-10	p.o.	1 478 1 507	salivation, ptosis, ↓ de l'activité locomotrice, tremblements, convulsions, dépression respiratoire
Rat	M-10	p.o.	1 754	
Singe	F-2	p.o.	> 250	selles molles, ↓ transitoire du nombre de plaquettes et ↑ du poids corporel à 250 mg/kg; ↑ transitoire du taux de bilirubine, ↓ du poids corporel et vomissements à 500 mg/kg
Souris	M-10 F-10	i.v.	268 323	↓ de l'activité locomotrice, ptosis, posture anormale, tachypnée, convulsions, dyspnée
Souris	M-5	i.v.	244	symptômes précédant la mort : tachypnée, collapsus, dyspnée, convulsions, arrêt respiratoire. Chez les survivants : ↓ de l'activité locomotrice et collapsus
Rat	M-10 F-10	i.v.	423 395	↓ de l'activité locomotrice, prostration suivie de dépression respiratoire, tachypnée, dyspnée, convulsions, tremblements, salivation
Chien	F-2	i.v.	200	salivation, dyspnée, convulsions toniques et cloniques, mort par arrêt respiratoire à 200 mg/kg, larmoiement, vomissements, léthargie et tremblements. ↑ du nombre d'hématies, du nombre de leucocytes, des taux d'ALT et de PAL et ↓ du taux de P au jour 2; normalisation des valeurs au jour 8
Singe	F-2	i.v.	> 200	200 mg/kg : ptosis, vomissements, ↓ de l'activité locomotrice, prostration et anorexie, urine cétonique, protéinurie, ↓ du glucose. 100 mg/kg : ptosis et vomissements

Les signes de toxicité aiguë avec les métabolites (déméthylé et N-oxyde) ont été semblables à ceux de la lévofloxacine et sont survenus à des doses significativement plus élevées que les doses thérapeutiques.

## Toxicité subchronique

Tableau 2.50 - Résumé des études de toxicité subchronique

Espèce Âge/groupe/nombre Sexe/groupe	Voie d'administration Posologie Durée	Résultats
Rat 4-6 semaines 4 groupes 10 ♀ et 10 ♂/groupe	p.o. 0, 50, 200, 800 4 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité liée au traitement. <b>Observations cliniques</b> : Salivation, tachetures du poil, pâleur transitoire et hypothermie à 800 mg/kg. ↓ transitoire de la CA chez ♂ traités et ↓ du gain pondéral durant la semaine 1 chez ♂ à 800 mg/kg. <b>Anatomie pathologique</b> : ↑ des leucocytes due à une ↑ des lymphocytes à 800 mg/kg. ↓ des neutrophiles chez ♀ traitées et à 50 et 200 mg/kg chez ♂. ↓ des taux de K <sup>+</sup> , de Cl <sup>-</sup> et d'urée et ↑ des taux de P et d'ALT (surtout à 800 mg/kg). Rapport M:E plus élevé à 800 mg/kg. <b>Micro</b> : ↓ relative du poids du cœur à 800 mg/kg et ↑ du poids du cæcum à 200 et 800 mg/kg. Légère vacuolisation et hypertrophie minime des hépatocytes à 800 mg/kg et arthropathie (mineure) à 800 mg/kg. NOAEL = 200 mg/kg/jour. IT = 2,8.
Rat 4-5 semaines 4 groupes 20 ♀ et 20 ♂/groupe	p.o. 0, 20, 80, 320 26 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité liée au traitement. <b>Observations cliniques</b> : Salivation, ↑ des crottes volumineuses et tachetures du poil surtout à 320 mg/kg. ↑ de la CA à 80 et 320 mg/kg, ↑ du taux de conversion alimentaire chez ♀ à 320 mg/kg. <b>Anatomie pathologique</b> : ↓ des neutrophiles chez tous les rats traités, ↑ du taux de glucose (♂ traités), ↓ des taux de triglycérides (320 mg/kg rats), ↓ de β-globuline (rats traités), d'α-globuline (♀ traitées), de Cl <sup>-</sup> (320 mg/kg rats et 80 mg/kg ♀) et de protéines totales (80 et 320 mg/kg ♂), ↑ du pH urinaire à 80 et 320 mg/kg. <b>Micro</b> : ↑ du poids du cæcum liée à la dose, cæcum allongé et/ou distendu et cellules calciformes de la muqueuse cæcale engorgées. Modification de la flore intestinale et ↓ de l'absorption intestinale des nutriments probablement responsable de la plupart des changements. Pas d'arthropathie. NOAEL = 20 mg/kg/jour. IT = 2,8.
Rat 6 semaines 5 groupes 10 ♀ et 10 ♂/groupe	mélangé à la ration 0, 100, 200, 400, 800 13 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : ↓ du PC à 400 et 800 mg/kg. <b>Anatomie pathologique</b> : ↓ des taux de protéines totales (≥ 200 mg/kg), de globuline et de triglycérides (à 800 mg/kg chez ♂ seulement). ↑ du taux de PAL à 800 mg/kg (♀). <b>Micro</b> : ↓ du poids absolu du foie à ≥ 400 mg/kg (♂), ↑ du poids et distension du cæcum (≥ 100 mg/kg). Pas d'arthropathie. NOAEL = 100 mg/kg/jour. IT = 14.
Rat 4 semaines 3 groupes, 5 ♂/groupe	i.v. 0, 20, 100 10 jours	Rien de particulier à signaler
Rat 4 semaines 4 groupes, 4 ♂/groupe	i.v. 0, 10, 40, 160 2 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : Rien de particulier. <b>Anatomie pathologique et micro</b> : Cristallurie, ↑ du poids du cæcum et légère ↓ des taux d'AST et d'ALT à 160 mg/kg. Pas d'arthropathie. NOAEL = 40 mg/kg/jour. IT = 5,6.
Rat 5 semaines 4 groupes 10 ♀ et 10 ♂/groupe	i.v. 0, 20, 60, 180 4 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : ↓ transitoire de l'activité spontanée, blépharoptose (♂), ↓ du gain pondéral et de la CA et tuméfaction au point d'injection à 180 mg/kg. <b>Anatomie pathologique</b> : ↓ des taux de protéines totales et d'albumine, du rapport A/G, de l'activité cholinestérase, du taux de protéines urinaires et du nombre d'hématies. ↑ des leucocytes, des réticulocytes et du fibrinogène à 180 mg/kg. Cristallurie. <b>Micro</b> : ↓ du poids du thymus, du foie, du cœur, des ovaires et du cerveau à cause d'une ↓ du gain pondéral. ↑ du poids du cæcum à 60 et 180 mg/kg. Arthropathie à 60 et 180 mg/kg. NOAEL = 20 mg/kg/jour. IT = 2,8.
Rat 6 semaines 4 groupes 10 ♀ et 10 ♂/groupe	i.v. 0, 10, 30, 90 13 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : Légère ↓ de la CA à 30 et 90 mg/kg (♂). <b>Anatomie pathologique</b> : Légère ↓ des taux de protéines totales, de phospholipides et de cholestérol à 90 mg/kg (♂) due à une ↓ de la CA. Légère ↑ du rapport A/G et du taux d'albumine à 30 et 90 mg/kg (♂). Cristallurie à 30 et 90 mg/kg (♂) et à 90 mg/kg (♀). <b>Micro</b> : ↑ du poids du cæcum, arthropathie bénigne à 90 mg/kg. NOAEL = 30 mg/kg/jour. IT = 4,2.
Chien 4-5 mois 5 groupes 3 ♂/groupe	i.v. 0, 2, 4, 15, 60 2 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : Effets de type histaminique à 15 et 60 mg/kg, ↓ du gain pondéral et de la CA à 60 mg/kg. <b>Anatomie pathologique</b> : ↑ du taux plasmatique de fibrinogène et de la densité de l'urine; ↓ du taux de fer sérique. <b>Micro</b> : ↓ du poids absolu du foie à 60 mg/kg et ↓ du poids absolu et relatif des testicules à 4, 15 et 60 mg/kg; formation de thrombus dans les vaisseaux injectés à 60 mg/kg, arthropathie et retard de la maturation des testicules à ≥ 4 mg/kg. NOAEL = 2 mg/kg/jour. IT = 0,28.

Espèce Âge/groupe/nombre Sexe/groupe	Voie d'administration Posologie Durée	Résultats
Chien 18 mois 3 groupes 3 ♂/groupe	i.v. 0, 10, 30 2 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : Effets de type histaminique et ↓ de l'activité à 10 et 30 mg/kg. Disparition des signes 30 min après l'administration sauf la baisse d'activité. <b>Anatomie pathologique</b> : Rien de particulier. <b>Micro</b> : Rien de particulier. NOAEL pour arthropathie = 30 mg/kg/jour. IT = 4,2.
Chien 7-8 mois 4 groupes 3 ♀ et 3 ♂/groupe	perfusion 0, 3, 10, 30 4 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : Effets de type histaminique de façon proportionnelle à la dose. <b>Anatomie pathologique</b> : Rien de particulier. <b>Micro</b> : Arthropathie à ≥ 10 mg/kg/jour. NOAEL = 3 mg/kg/jour. IT = 0,42.
Singe 2-4 ans 4 groupes 3 ♀ et 3 ♂/groupe	p.o. 0, 10, 30, 100 4 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques et anatomie pathologique</b> : Salivation et diarrhée à 100 mg/kg. Présence occasionnelle de ce qui semble être du sang dans l'urine chez certains animaux. Légère perte de poids, hypertrophie des surrénales chez un singe et faible pH urinaire chez deux singes à 100 mg/kg/jour. <b>Micro</b> : Rien de particulier. NOAEL = 30 mg/kg/jour. IT = 4,2.
Singe 2-4 ans 4 groupes 4 ♀ et 4 ♂/groupe10,	p.o. 0, 10, 25, 62,5 26 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : ↓ de la CA chez un mâle à la forte posologie durant la première moitié de l'étude. <b>Anatomie pathologique et micro</b> : Rien de particulier. NOAEL = 62,5 mg/kg/jour. IT = 8,75.
Singe 2-4 ans 4 groupes 3 ♀ et 3 ♂/groupe	i.v. 0, 10, 25, 63 4 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : Selles molles et légère ↓ de la CE à 25 et 63 mg/kg; ptosis, inactivité occasionnelle et ↓ de la CA (♀) à 63 mg/kg. <b>Anatomie pathologique</b> : Rien de particulier. <b>Micro</b> : Rien de particulier. NOAEL = 10 mg/kg/jour. IT = 1,4.

Posologie = mg/kg/jour; Micro = observations macroscopiques et microscopiques; NOAEL = niveau sans effet nocif observé; IT = indice thérapeutique : rapport entre la dose toxique et la dose thérapeutique projetée chez l'être humain (calculé d'après la dose journalière maximum de 500 mg et un poids de 70 kg);

ALT = alanine-aminotransférase; PAL = phosphatase alcaline; AST = aspartate-aminotransférase; A/G = rapport albumine/globuline; CA = consommation alimentaire; CE = consommation d'eau; PC = poids corporel; M:E = myéloïdes:érythroïdes; K<sup>+</sup> = potassium; Cl<sup>-</sup> = chlore; P = phosphore; Fe = fer.

## Carcinogénicité

La lévofloxacin ne s'est pas affichée de potentiel carcinogène ou tumorigène après l'administration de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour dans la ration de rats pendant deux ans dans une étude de carcinogénicité. La dose la plus élevée correspondait à 1,4 ou 6,7 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain (750 mg) d'après la surface corporelle ou le poids corporel respectivement. La concentration plasmatique moyenne de lévofloxacin au cours de l'étude de deux ans chez le rat (à 100 mg/kg/jour) équivalait à 34 % de la concentration à l'état d'équilibre chez l'être humain après l'administration de 500 mg deux fois par jour. Dans un modèle de carcinogénèse multiviscérale à deux stades chez le rat, la lévofloxacin, mélangée à la ration à raison d'environ 668 mg/kg/jour pendant 16 semaines, n'a pas favorisé le développement de lésions préneoplasiques ou néoplasiques après un prétraitement à l'aide de plusieurs produits carcinogènes à large spectre.

## Mutagénicité

La lévofloxacin ne s'est pas révélée mutagène au cours des tests suivants : tests d'Ames de mutation bactérienne (*S. typhimurium* et *E. coli*), mutation directe CHO/HGPRT, formation de micronoyaux chez la souris, mutation létale dominante chez la souris, synthèse non programmée d'ADN chez le rat et échange de chromatides-sœurs chez la souris (SCE). Les résultats ont été positifs dans le test d'aberrations chromosomiques (lignée cellulaire CHL) et le test SCE (lignée cellulaire CHL/IU) *in vitro*.

## Reproduction et tératologie

**Tableau 2.51 - Segment I : Études de fertilité et de capacité reproductrice**

Étude <sup>a</sup>	Toxicité parentale	Embryotoxicité/fœtotoxicité	Tératogénicité
Voie orale, gavage, rat 0, 10, 60, 360 mg/kg/jour 24/sexe/groupe	Salivation (à 60 mg/kg surtout chez ♂ et à 360 mg/kg chez ♀ et ♂) et selles molles à 360 mg/kg; ↑ de la CE à 360 mg/kg chez ♂ et à ≥ 60 mg/kg chez ♀. ↓ du poids du placenta à 360 mg/kg. Aucun effet sur la capacité d'accouplement.	Aucun effet sur la survie intra-utérine ni sur le développement fœtal.	Aucune
Voie intraveineuse, rat 0, 10, 30, 100 mg/kg/jour 24/sexe/groupe	Queue enflée, selles molles et incontinence urinaire à 100 mg/kg chez ♂ et ♀. Chez ♀, ↓ du gain pondéral et de la CA (semaine 1 seulement) à 100 mg/kg. Chez ♂, ↓ du gain pondéral à ≥ 30 mg/kg et légère ↓ de la CA à toutes les doses; hypertrophie du cæcum à ≥ 30 mg/kg. Aucun effet sur la performance reproductrice. NOAEL = 10 mg/kg/jour (♂), 30 mg/kg/jour (♀).	Aucun effet sur la survie intra-utérine ni sur le développement fœtal. Légère ↑ du nombre de résorptions non liée à la dose. NOAEL = 100 mg/kg/jour pour l'exposition intra-utérine chez les fœtus (rat).	Aucune

CE = consommation d'eau; PC = poids corporel; CA = consommation alimentaire; NOAEL = niveau sans effet nocif observé

<sup>a</sup> Dans les deux études, les mâles (âgés de 8 semaines) ont reçu de la lévofloxacine tous les jours pendant 9 semaines avant l'accouplement, durant toute la période d'accouplement et jusqu'au moment de l'autopsie. Les femelles (âgées de 11-12 semaines) ont été traitées tous les jours pendant 2 semaines avant l'accouplement, durant toute la période d'accouplement et les 7 jours suivant la copulation.

**Tableau 2.52 - Segment II : Études de tératogénicité**

Étude <sup>a</sup>	Toxicité maternelle	Embryotoxicité/fœtotoxicité	Tératogénicité
Voie orale, gavage, rat 0, 10, 90, 810 mg/kg/jour 36 ♀/groupe	Salivation, horripilation, alopecie, poil en mauvais état, selles molles, hyperurémie et/ou larmolement à 90 et 810 mg/kg. ↓ du gain pondéral à 810 mg/kg, ↓ de la CA à ≥ 90 mg/kg, ↑ de la CE à 810 mg/kg, hypertrophie du cæcum à ≥ 90 mg/kg. NOAEL = 10 mg/kg/jour.	Aucun effet sur la survie, le délai de sevrage, la maturation sexuelle, le développement ou la capacité de reproduction chez la génération F <sub>1</sub> . ↓ du PC moyen des rats à la naissance (♂ et ♀) aux jours 63-77 après la parturition (♀) à 810 mg/kg. ↑ de la mortalité fœtale et ↓ du poids des fœtus à 810 mg/kg. La toxicité maternelle à 810 mg/kg a entraîné le retard de l'ossification du sternum, des métatarses, des phalanges proximales et des vertèbres caudales.	Aucune
Voie intraveineuse, rat 0, 10, 40, 160 mg/kg/jour 36 ♀/groupe	↓ de la CA à 40 mg/kg (jours 7-12 seulement) et à 160 mg/kg. Queue enflée (point d'injection) et ↑ de la CE à 160 mg/kg. NOAEL = 10 mg/kg/jour (mères).	La toxicité chez les mères a causé un retard de l'ossification du sternum et des vertèbres caudales. Aucun autre effet. NOAEL = 40 mg/kg/jour (fœtus), ≥ 160 mg/kg/jour (rats).	Aucune
Voie orale, gavage, lapin 0, 5, 16, 50 mg/kg/jour 16 ♀/groupe	↓ de la CA et du gain pondéral à 50 mg/kg, ↓ transitoire de la CA à 16 mg/kg, ↑ du nombre de résidus placentaires à 50 mg/kg; 4 mères ont avorté. NOAEL = 5 mg/kg/jour (mères).	Aucun effet indésirable. NOAEL = 50 mg/kg/jour (fœtus).	Aucune
Voie intraveineuse, lapin 0, 6,25, 12,5, 25 mg/kg/jour 20 ♀/groupe	↓ transitoire du PC et de la CA à 25 mg/kg au début de la gestation (jours 6-9). NOAEL = 12,5 mg/kg/jour (toxicité maternelle).	Aucun effet indésirable. NOAEL = 25 mg/kg/jour (toxicité sur le développement).	Aucune

PC = poids corporel; CE = consommation d'eau; CA = consommation alimentaire; NOAEL = niveau sans effet nocif observé

<sup>a</sup> Dans les deux études, les rates ont été traitées du jour 7 au jour 17 de la gestation.

**Tableau 2.53 - Segment III : Études périnatales et postnatales**

Étude	Toxicité maternelle	Embryotoxicité/fœtotoxicité	Parturition/croissance et survie néonatales
Voie orale, gavage, rat 0, 10, 60, 360 mg/kg/jour 24 ♀/groupe Traités tous les jours du jour 17 de la gestation au jour 21 de la période de lactation	Salivation, diarrhée et selles molles à 360 mg/kg, salivation chez certains animaux à 60 mg/kg, ↓ de la CA à 60 mg/kg durant la gestation et la lactation (jours 14-18), ↓ de la CA durant la gestation et ↑ de la CA durant la lactation à 360 mg/kg, ↓ de la CE 2 jours durant la gestation et ↑ de la CE durant la lactation à 360 mg/kg. NOAEL = 10 mg/kg/jour (mères).	Aucun effet sur la génération F <sub>1</sub> ni sur la génération F <sub>2</sub> . NOAEL = 360 mg/kg/jour (ratons).	Aucun effet

CA = consommation alimentaire; CE = consommation d'eau; NOAEL = niveau sans effet nocif observé

## Études spéciales

### Potentiel arthropathique

La lévofloxacine et d'autres quinolones ont causé de l'arthropathie chez des animaux immatures de la plupart des espèces étudiées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Chez les jeunes rats, l'administration orale de 300 mg/kg/jour de lévofloxacine pendant sept jours a occasionné la formation de vésicules et de cavités dans le cartilage articulaire. Chez les jeunes chiens (quatre mois), l'administration orale de 10 mg/kg/jour de lévofloxacine durant une période de sept jours a provoqué la formation de vésicules et de cavités, de même qu'une augmentation du liquide synovial dans les diarthroses. Chez les jeunes chiens immatures (13 mois), la formation de vésicules et de cavités dans les articulations arthrosées a été observée chez le tiers des chiens après l'administration orale de 40 mg/kg/jour de lévofloxacine pendant sept jours.

Au cours d'études à long terme portant sur l'administration de doses multiples à des rats, on a observé une arthropathie après l'administration orale de 800 mg/kg/jour pendant quatre semaines, après l'administration intraveineuse de 60 mg/kg/jour pendant quatre semaines et de 90 mg/kg/jour pendant 13 semaines. Des lésions arthropathiques ont été notées chez des chiens âgés de quatre mois à la suite de l'administration intraveineuse de 4 mg/kg/jour pendant deux semaines et chez des chiens de sept à huit mois après l'administration intraveineuse de 10 mg/kg/jour pendant quatre semaines. Aucune arthropathie n'a été observée après l'administration intraveineuse jusqu'à concurrence de 30 mg/kg/jour pendant deux semaines à de jeunes chiens adultes (âgés de 18 mois).

Des chiens beagle âgés de trois mois, qui ont reçu oralement jusqu'à 40 mg/kg/jour de lévofloxacine pendant huit à neuf jours consécutifs, suivis d'une période de convalescence de 18 jours, ont présenté des signes cliniques musculosquelettiques avant la dernière administration médicamenteuse, à des doses  $\geq 2,5$  mg/kg (soit environ 0,2 fois la dose pédiatrique d'après les comparaisons d'ASC). Des synovites et des lésions du cartilage articulaire ont été observées aux doses de 10 et 40 mg/kg (soit respectivement la dose thérapeutique présumée chez l'être humain et le triple de cette dose). Tous les signes cliniques musculosquelettiques ont disparu avant la cinquième semaine de convalescence; les synovites ont disparu avant la fin de la période de convalescence de 18 semaines; par contre, les érosions articulaires cartilagineuses et les chondropathies ont persisté.

### Phototoxicité

Dans une étude sur la tuméfaction de l'oreille de souris, la lévofloxaciné a exercé des effets phototoxiques de gravité semblable à ceux de l'ofloxaciné mais moins marqués que ceux de certaines autres quinolones étudiées. L'administration orale d'une dose unique de 800 mg/kg de lévofloxaciné suivie d'une exposition aux rayons UVA a provoqué une rougeur et une tuméfaction des oreilles.

### Cristallurie

Une cristallurie a été observée au cours de certaines études chez le rat où l'on a administré des doses de 20, 60, 120 ou 180 mg/kg de lévofloxaciné par voie intraveineuse. Les cristaux ne se forment pas dans la vessie, n'étant présents qu'après la miction, et ne sont associés à aucun effet néphrotoxique.

### Effets cardiaques

La lévofloxaciné montre une interaction faible avec le canal HERG humain. La  $CI_{50}$  pour l'inhibition du canal potassique HERG humain par la lévofloxaciné est de 915  $\mu$ M. Aux doses thérapeutiques de 250, 500 et 750 mg de lévofloxaciné, la concentration plasmatique maximale libre allait de 6  $\mu$ M pour une seule dose orale de lévofloxaciné de 250 mg à 12  $\mu$ M et 15  $\mu$ M pour des doses respectives de 500 mg et 750 mg de lévofloxaciné.

Des études sur les fibres de Purkinje chez le lapin et des études sur le myocarde ventriculaire droit du cobaye n'ont révélé aucun effet détectable sur la durée du potentiel d'action avec la lévofloxaciné à des concentrations allant jusqu'à 100  $\mu$ M.

Le potentiel d'induction de torsades de pointes par la lévofloxaciné a été examiné dans un modèle canin de bloc auriculoventriculaire chronique de haut degré. L'administration de lévofloxaciné à 6 et 60 mg/kg par voie orale n'a induit aucune arythmie ventriculaire. La durée du potentiel d'action monophasique ( $MAP_{90}$ ) n'a pas été affectée significativement par la lévofloxaciné à 0,3 et 3,0 mg/kg i.v.

## RÉFÉRENCES

1. Watanabe K, Kato N, Muto Y, Bandou K, Ueno K. Antibacterial activity of levofloxacin, *s*-isomer of ofloxacin, against anaerobic bacteria. *Chemotherapy* (Japon) 1992; 40:57-63.
2. Gough AW, Kasali OB, Sigler RE, Baragi V. Quinolone arthropathy - acute toxicity to immature articular cartilage. *Toxicol Path* 1992; 20(3):436-449.
3. Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, Marrie TJ, Sarosi GA, Torres A, Yu VL. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. Amer Thoracic Soc, Med Section, Amer Lung Assoc. *Amer Review of Respiratory Disease* Nov 1993; 148(5):1418-1426.
4. Tanaka M, Kurata T, Fujisawa C. Mechanistic study of inhibition of levofloxacin absorption by aluminum hydroxide. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993; 37(10) : 2173-2178.
5. Yamane N, Jones RN, Frei R, Hoban DJ, Pignatari AC, Marco F. Levofloxacin in vitro activity: results from an international comparative study with ofloxacin and ciprofloxacin. *J Chemotherapy* 1994; 6:83-91.
6. Peterson LR, Cooper I, Willard KE, et al. Activity of twenty-one antimicrobial agents including l-ofloxacin against quinolone-sensitive and -resistant, and methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus aureus*. *Chemotherapy* 1994; 40:21-25.
7. Child J, Mortiboy D, Andrews JM, Chow AT, Wise R. Open-label crossover study to determine pharmacokinetics and penetration of two dose regimens of levofloxacin into inflammatory fluid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995; 39(12):2749-2751.
8. Fuch PC, Barry AL, Brown SD. The AST Surveillance Group. Prevalence of resistance to three fluoroquinolones: assessment of levofloxacin disk test error rates and surrogate predictors of levofloxacin susceptibility. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1996; 40(7):1633-1639.
9. DeAbate CA, Russell M, McElvaine P, Faris H, Upchurch J, Fowler CL, Polak EM, Morgan NS. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Respiratory Care* 1997; 42(2):206-213.
10. Fish DN, Chow AT. Levofloxacin clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics* 1997; 32(2):101-119.
11. Isaacson DM, Fernandez JA, Frosco M, Foleno BD, Goldschmidt RM, Amaraunga D, Manolz A, Lawrence LE, Wira E, Barrett JF. Levofloxacin: A review of its antibacterial activity. *Recent Res Devel In Antimicrob Agents and Chemother* 1996; 1:391-439.

12. Lee L-J, Sha X, Gotfried MH, Howard JR, Dix RK, Fish DN. Penetration of levofloxacin into lung tissue after oral administration to subjects undergoing lung biopsy or lobectomy. *Pharmacotherapy* 1998; 18(1):35-41.
13. Sydnor TA, Kopp EJ, Anthony KE, LoCoco JM, Kim SS, Fowler CL. An open-label assessment of the activity of levofloxacin for the treatment of acute community-acquired bacterial sinusitis in adults. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 1998; 80:357-362.
14. Nichols RL, Smith JW, Gentry LO, Gezon J, Campbell T, Sokol P, Williams RR. Multicenter, randomized study comparing levofloxacin and ciprofloxacin for uncomplicated skin and skin structure infections. *Southern Medical Journal* 1997; 90(12):1193-1200.
15. File TM, Jr., Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams RR, Kojak C, Rubin A. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of iv/oral levofloxacin versus ceftriaxone/cefuroxime axetil in the treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997; 41(9):1965-1972.
16. Habib MP, Gentry LO, Rodriguez-Gomez G, Morowitz W, Polak E, Rae JK, Morgan NS, Williams RR. Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 1998; 7:101-109.
17. Nicodemo AC, Robledo JA, Jasovich A, Neto W. A multicenter, double-blind, randomised study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and skin structure infections. *International Journal of Clinical Practice* 1998; 52(2):69-74.
18. Noel GJ, Natarajan J, Chien S, Hunt TL, Goodman DB, Abels R. Effects of three fluoroquinolones on QT intervals in healthy adults after single doses. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2003; 73:292-303.
19. West M, Boulanger BR, Fogarty C, Tennenberg A, Wiesinger B, Oross M, Wu S-C, Fowler C, Morgan N, Kahn JB. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: A multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clinical Therapeutics*, 2003; 25(2):485-506.
20. Bundrick W, Heron SP, Ray P, Schiff WM, Tennenberg AM, Wiesinger BA, Wright PA, Wu S-C, Zadeikis N, Kahn JB. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: A randomized double-blind multicenter study. *Urology* 2003; 62:537-541.
21. Dunbar LM, Wunderlink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, Wiesinger BA, Xiang JX, Zadeikis N, Kahn JB. High-dose short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clinical Infectious Diseases* 2003;37:752-760.

22. Monographie de produit de LEVAQUIN<sup>®</sup>. Janssen-Ortho Inc. Numéro de contrôle : 175523. Date de révision : Le 13 août 2014.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOUMATEUR**

**P<sup>r</sup>MYLAN-LEVOFLOXACIN  
Lévofloxacine Comprimés**

Lévofloxacine (sous forme de lévofloxacine semi-hydratée)  
250 mg et 500 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MYLAN-LEVOFLOXACIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la MYLAN-LEVOFLOXACIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Avant de commencer à prendre votre médicament, veuillez lire attentivement ce feuillet en entier, car il contient des informations importantes.

Gardez ce dépliant pendant toute la durée de votre traitement.

N'oubliez pas de consulter votre médecin si vous sentez que MYLAN-LEVOFLOXACIN ne vous aide pas à guérir, ou si vous vous sentez plus mal.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

MYLAN-LEVOFLOXACIN appartient à un groupe d'antibiotiques connu sous le nom de quinolones. MYLAN-LEVOFLOXACIN est utilisé chez des adultes pour traiter certaines infections des poumons, des sinus, de la peau et des voies urinaires causées par certains germes appelés bactéries.

**Les effets de ce médicament :**

Il a été démontré dans un grand nombre d'essais cliniques que MYLAN-LEVOFLOXACIN est efficace dans le traitement des infections bactériennes. MYLAN-LEVOFLOXACIN entrave les enzymes bactériennes pour prévenir la croissance des bactéries détruisant ainsi de nombreux types de bactéries qui peuvent infecter les poumons, les sinus, la peau et les voies urinaires.

Parfois ce sont plutôt des virus que des bactéries qui peuvent infecter les poumons et les sinus (par exemple, dans le rhume). MYLAN-LEVOFLOXACIN, comme les autres antibiotiques, ne tue pas les virus.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Vous ne devez pas prendre MYLAN-LEVOFLOXACIN si vous avez déjà eu une réaction allergique à un antibiotique appartenant au groupe des quinolones ou à l'un des ingrédients non médicinaux (voir « **Les ingrédients non médicinaux sont** »). Parmi les quinolones on compte des antibiotiques comme l'ofloxacine, la ciprofloxacine, le chlorhydrate de moxifloxacine, la gatifloxacine et la norfloxacine. Si vous avez déjà eu des réactions aux quinolones, vous devez en discuter avec votre médecin. Vous ne devez pas prendre MYLAN-LEVOFLOXACIN si vous avez déjà eu une tendinite ou une rupture de tendon pendant la prise de quinolones.

**L'ingrédient médicinal est :**

MYLAN-LEVOFLOXACIN contient de la lévofloxacine comme ingrédient actif (médicinal).

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

**250 mg :** oxyde de fer noir, croscarmellose sodique, laque d'aluminium érythrosine, hypromellose, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, povidone, amidon de maïs et dioxyde de titane.

**500 mg :** croscarmellose sodique, oxyde de fer jaune # 5 et laque d'aluminium tartrazine, hypromellose, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, povidone, amidon de maïs, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

**Les formes posologiques sont :**

Les comprimés MYLAN-LEVOFLOXACIN se présentent en concentrations de 250 mg et 500 mg. Les comprimés MYLAN-LEVOFLOXACIN à 250 mg sont de couleur rose brique et les comprimés à 500 mg sont de couleur pêche.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions**

**Mises en garde et précautions importantes**

- Lévofloxacine a été associé à un allongement de la pulsation cardiaque observé sur l'électrocardiogramme (allongement de l'intervalle QT)
- De graves réactions d'hypersensibilité (allergiques), quelquefois fatales, ont été signalées chez des patients qui recevaient un traitement par une quinolone, y compris par lévofloxacine.
- Des crises convulsives peuvent être associées au traitement par une quinolone. Si vous avez des problèmes au niveau du système nerveux central (p. ex. l'épilepsie), dites-le à votre médecin. Celui-ci déterminera si vous pouvez prendre ce médicament.
- Les fluoroquinolones, y compris MYLAN-LEVOFLOXACIN, peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. **Ne prenez pas MYLAN-LEVOFLOXACIN si vous avez ou avez déjà eu une myasthénie grave.**
- Les fluoroquinolones, y compris MYLAN-LEVOFLOXACIN, sont associés à un risque accru de tendinite et de rupture d'un tendon peu importe l'âge. Ce risque est d'autant plus important chez les personnes plus âgées (habituellement de plus de 60 ans), chez les patients prenant des corticostéroïdes et chez ceux ayant subi une greffe de rein, de cœur ou de poumon.

Voir **PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES.**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MYLAN-LEVOFLOXACIN si :

- votre fonction rénale est réduite.
- vous avez une épilepsie ou des antécédents de crises convulsives.
- vous avez eu des problèmes de rythme cardiaque ou de fréquence cardiaque, ou encore de faibles taux de potassium.
- vous prenez des médicaments antidiabétiques, car MYLAN-LEVOFLOXACIN peut altérer les taux de sucre sanguin.
- vous avez une affection qui entraîne de la faiblesse musculaire (myasthénie grave).
- vous avez des symptômes de faiblesse musculaire, y compris de la difficulté à respirer (p. ex. essoufflement).

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

**Avant de prendre MYLAN-LEVOFLOXACIN, signalez bien à votre médecin et à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez. Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans avoir consulté d'abord un médecin ou un pharmacien.**

Il est important de faire savoir à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris certains médicaments pour l'arthrite (anti-inflammatoires non stéroïdiens), les

médicaments régulateurs de la glycémie, les médicaments pour les affections cardiaques et les médicaments en vente libre, car MYLAN-LEVOFLOXACIN peut avoir une interaction avec certains médicaments.

La prise de warfarine et de MYLAN-LEVOFLOXACIN en même temps peut vous prédisposer davantage à l'apparition de problèmes de saignement. Si vous prenez de la warfarine, assurez-vous de le signaler à votre médecin.

De nombreux antiacides et suppléments en vitamines/minéraux contenant du calcium, du magnésium, de l'aluminium, du fer, du zinc ou du sucralfate peuvent interférer avec l'absorption de MYLAN-LEVOFLOXACIN et l'empêcher d'agir correctement. Vous devez prendre MYLAN-LEVOFLOXACIN soit deux heures avant, soit deux heures après avoir pris ces produits.

Certains médicaments comme l'érythromycine, la clarithromycine, la quinidine, le procaïnamide, l'amiodarone, le sotalol, le cisapride<sup>1</sup>, les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques et d'autres peuvent produire un effet sur l'électrocardiogramme. Le risque de développer une anomalie des pulsations cardiaques peut être accru quand on prend MYLAN-LEVOFLOXACIN avec l'un de ces médicaments. Ne prenez aucun de ces médicaments en même temps que MYLAN-LEVOFLOXACIN à moins que votre médecin ne vous dise qu'il n'y a pas de problème.

<sup>1</sup> Ce produit n'est plus offert au Canada.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle pour adultes :**

Les comprimés MYLAN-LEVOFLOXACIN sont à prendre une fois par jour pendant 3, 5, 7, 10, 14 ou 28 jours selon votre affection.

Chaque comprimé doit être avalé en entier et peut se prendre avec ou sans nourriture. Essayez de prendre le comprimé chaque jour à la même heure et buvez beaucoup de liquides afin de rester bien hydraté.

La solution injectable MYLAN-LEVOFLOXACIN doit être administrée en intraveineuse.

Vous vous sentirez peut-être mieux assez vite; toutefois, afin d'être certain de tirer des avantages complets et durables de votre médicament pour que votre infection ne revienne pas, **vous devez terminer le traitement complètement.**

**Surdose :**

Si vous croyez avoir pris trop de Mylan-Levofloxacin, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

Ne prenez pas plus que la dose prescrite de MYLAN-LEVOFLOXACIN, même si vous avez oublié une dose. Vous ne devez pas prendre une double dose.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

En général, les comprimés de lévofloxacine est bien toléré. Les effets secondaires les plus courants causés par lévofloxacine, qui sont habituellement faibles, comprennent : nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, constipation, étourdissements, flatulence, éruption cutanée, maux de tête, difficultés à s'endormir, et vaginite chez les femmes. Toutefois, des réactions allergiques ont été signalées chez des patients recevant des quinolones, y compris les comprimés lévofloxacine, même après une seule dose. Si une urticaire, des démangeaisons, une éruption cutanée, une difficulté à respirer ou à avaler, un gonflement du visage, de la langue ou de la gorge, ou si d'autres symptômes de réaction allergique apparaissent, vous devez cesser de prendre ce médicament et appeler votre médecin.

MYLAN-LEVOFLOXACIN est parfois associé à des étourdissements. Vous devriez savoir comment il agit sur vous avant de conduire une voiture, utiliser des machines ou exécuter d'autres activités requérant une vigilance mentale ou de la coordination.

On a signalé des douleurs, des œdèmes et des ruptures de tendons de l'épaule, de la main ou du tendon d'Achille chez des patients recevant des quinolones, y compris lévofloxacine. Le risque pour les tendons est plus élevé si vous avez plus de 65 ans, particulièrement si vous prenez des corticostéroïdes. Si une douleur, un gonflement ou une rupture de tendon se manifestent, vous devez cesser de prendre MYLAN-LEVOFLOXACIN, vous reposer, évitez de faire de l'exercice ou des efforts intenses au niveau de la zone touchée, et contactez votre médecin.

On a signalé des convulsions chez des patients recevant des quinolones, y compris MYLAN-LEVOFLOXACIN. Si vous avez des antécédents de convulsions, informez-en absolument votre médecin.

Les quinolones, y compris lévofloxacine, peuvent aussi causer une stimulation du système nerveux central qui peut entraîner des tremblements, de l'agitation, de l'anxiété, une sensation de tête légère, de la confusion, des hallucinations, de la paranoïa, de la dépression, des cauchemars, de l'insomnie et, dans de rares cas, des pensées ou des gestes suicidaires. Si vous avez des pensées suicidaires, communiquez avec votre médecin.

Des neuropathies (problèmes au niveau des nerfs) ont été signalées chez des patients prenant des quinolones, y compris les comprimés lévofloxacine. Une neuropathie périphérique peut être irréversible. Si vous ressentez des symptômes de neuropathie, tels que douleur, sensation de brûlure,

fourmillement, engourdissement, faiblesse ou autres altérations de la sensation (y compris la sensibilité aux vibrations, à la température ou au toucher), vous devez cesser de prendre MYLAN-LEVOFLOXACIN et communiquer avec votre médecin immédiatement.

Une sensibilité au soleil (photosensibilité), qui peut apparaître sous la forme d'éruptions cutanées ou de coups de soleil sévères, peut survenir chez certains patients prenant des quinolones, à la suite d'une exposition à la lumière du soleil ou à une lumière ultraviolette (UV) artificielle (p. ex. lits de bronzage). Lévofloxacine a été associé peu fréquemment à une phototoxicité. Vous devez éviter toute exposition excessive au soleil ou à la lumière ultraviolette artificielle pendant que vous prenez MYLAN-LEVOFLOXACIN. Si vous êtes dehors au soleil, utilisez un écran solaire et portez des vêtements protecteurs. Si une photosensibilité se développe, contactez votre médecin.

Si vous êtes diabétique et qu'une réaction hypoglycémique (taux faible de sucre dans le sang) survient pendant que vous prenez des comprimés MYLAN-LEVOFLOXACIN, vous devez cesser de les prendre et appeler votre médecin. Des cas de coma hypoglycémiques ont été observés chez des patients atteints de diabète et des cas de décès ont été rapportés. Des réactions hypoglycémiques et hyperglycémiques (taux faible ou élevé de sucre dans le sang, respectivement) ont également été signalées chez des patients non diabétiques. Parmi les symptômes courants d'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang), on compte : soif excessive ou émission excessive d'urine. Parmi les symptômes courants d'hypoglycémie (taux faible de sucre dans le sang), on compte : étourdissements, faim excessive, troubles de la coordination, maux de tête, fatigue ou évanouissements. Si vous éprouvez un ou plusieurs de ces symptômes, vous devez appeler votre médecin.

Des problèmes du foie, y compris des cas mortels, ont été signalés chez des patients recevant lévofloxacine. Les symptômes d'insuffisance hépatique sont non spécifiques et comprennent nausées, vomissements, douleurs d'estomac, fièvre, faiblesse, douleur ou sensibilité abdominale, perte d'appétit, démangeaisons, fatigue inhabituelle ou inexplicée, selles décolorées et urines foncées. Dans des cas plus graves, ces symptômes sont suivis de jaunisse (jaunissement de la peau) et/ou d'ictère (jaunissement du blanc des yeux). Si vous éprouvez un ou plusieurs de ces symptômes, appelez votre médecin.

Certaines quinolones ont été associées à un allongement de la pulsation cardiaque observé sur l'électrocardiogramme et à un rythme cardiaque anormal. De très rares cas de pulsations cardiaques anormales ont été signalés pendant la prise de lévofloxacine, mais ces rapports concernaient en général des patients présentant des affections qui les prédisposaient à ces anomalies, ou qui prenaient d'autres médicaments qui augmentent le risque de pulsations cardiaques anormales. Si vous avez des palpitations cardiaques (pulsations rapides) ou des évanouissements, vous devez cesser de prendre MYLAN-

LEVOFLOXACIN et appeler votre médecin.

Des anomalies des yeux et des troubles de la vision ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones. Le rapport entre les médicaments et ces manifestations n'a pas été établi.

La survenue de diarrhées, qui disparaissent en fin de traitement, est classique avec les antibiotiques. Une forme plus grave de diarrhées peut survenir pendant ou jusqu'à deux mois après l'utilisation d'antibiotiques. Ce phénomène a été rapporté avec tous les antibiotiques, dont les comprimés lévofloxacine. Si vous avez des selles aqueuses et sanguinolentes avec ou sans crampes d'estomac et/ou fièvre, contactez votre médecin dès que possible.

Les fluoroquinolones comme MYLAN-LEVOFLOXACIN peuvent entraîner une aggravation des symptômes de myasthénie grave, dont la faiblesse musculaire et les problèmes respiratoires. Si vous souffrez ou avez souffert d'une myasthénie grave, ne prenez pas MYLAN-LEVOFLOXACIN.

Ces manifestations indésirables ne constituent pas tous les effets secondaires qui ont été rapportés avec lévofloxacine. Si vous remarquez des effets secondaires non mentionnés dans ce feuillet ou si vous avez des inquiétudes à propos des effets secondaires que vous ressentez, veuillez en informer votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE		
Symptômes/effets	Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
<b>Rares</b>		
Palpitations cardiaques (pulsations rapides) ou évanouissements		√
Douleur, gonflement ou rupture de tendon		√
Aggravation de la faiblesse musculaire ou des problèmes respiratoires		√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE		
Symptômes/effets	Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
Symptômes de réaction allergique <ul style="list-style-type: none"> <li>• éruption cutanée</li> <li>• urticaire</li> <li>• démangeaisons</li> <li>• difficulté à respirer ou à avaler</li> <li>• gonflement du visage, de la langue ou de la gorge</li> </ul>		√
Symptômes de neuropathie <ul style="list-style-type: none"> <li>• douleur</li> <li>• sensation de brûlure</li> <li>• fourmillements</li> <li>• engourdissements</li> <li>• faiblesse</li> </ul>		√
Si vous êtes diabétique et que vous faites une réaction hypoglycémique		√
Symptômes d'hypoglycémie <ul style="list-style-type: none"> <li>• étourdissements</li> <li>• faim excessive</li> <li>• troubles de la coordination</li> <li>• maux de tête</li> <li>• fatigue</li> <li>• évanouissements</li> </ul>	√	
Symptômes d'hyperglycémie <ul style="list-style-type: none"> <li>• soif excessive</li> <li>• émission excessive d'urine</li> </ul>	√	
Symptômes d'insuffisance hépatique <ul style="list-style-type: none"> <li>• jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux</li> <li>• nausées</li> <li>• vomissements</li> <li>• perte d'appétit</li> <li>• démangeaisons</li> </ul>	√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de

MYLAN-LEVOFLOXACIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés Mylan-Levofloxacin à température ambiante (15°C à 30°C) dans des contenants bien fermés.

Tenez-les hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne l'utilisez pas après la date de péremption. En général, tous les médicaments périmés doivent être retournés à votre pharmacien.

## SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

**Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.**

**3 façons de signaler :**

- **Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);**
- **Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;**  
**ou**
- **Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :**
  - **Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789**
  - **Adresse postale :**  
**Programme Canada Vigilance**  
**Santé Canada**  
**Indice de l'adresse : 0701E**  
**Ottawa (Ontario)**  
**K1A 0K9**

**Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).**

***REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.***

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document à [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca).

On peut obtenir la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par :  
Mylan Pharmaceutical ULC  
Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Date de révision : Le 17 avril 2015



Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-800-575-1379  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)