

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TEVA-LEVOFLOXACIN

(lévofloxacine)

Comprimés de 250 mg, 500 mg et 750 mg

et

Pr LÉVOFLOXACINE INJECTABLE

(lévofloxacine)

Stérile

5 mg/mL dans du dextrose à 5 %

Antibactérien

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
Canada
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 22 février 2016

N° de contrôle de la présentation : 188951

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATION ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE.....	25
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	31
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	34
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	34
ESSAIS CLINIQUES	35
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	53
MICROBIOLOGIE.....	60
TOXICOLOGIE.....	66
RÉFÉRENCES	73
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	76

Pr TEVA-LEVOFLOXACIN
(lévofloxacine)

Comprimés de 250 mg, 500 mg et 750 mg

et

Pr LÉVOFLOXACINE INJECTABLE
(lévofloxacine)

Stérile

5 mg/mL dans du dextrose à 5 %

Antibactérien

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / Teneurs	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés de 250 mg, 500 mg et 750 mg	Aucun <i>Pour une liste complète, voir Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>
Perfusion intraveineuse	Solution injectable à 5 mg/mL	

INDICATION ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN et la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE sont indiqués pour le traitement des adultes souffrant des infections bactériennes mentionnées ci-dessous et causées par une souche sensible des microorganismes cités.

À noter : Étant donné que les préparations pour la voie i.v. et pour la voie orale sont interchangeables, l'administration par voie intraveineuse n'est recommandée que si elle constitue un avantage pour le patient (p. ex. s'il est incapable de tolérer la préparation orale).

Infections des voies respiratoires supérieures

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

Infections des voies respiratoires inférieures

Exacerbation aiguë de la bronchite chronique (légère ou modérée) causée par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* ou *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

Pneumonie extrahospitalière (légère, modérée ou grave) causée par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (y compris les souches résistantes à la pénicilline), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ou *Mycoplasma pneumoniae* (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **Partie II : ESSAIS CLINIQUES**).

Pneumonie nosocomiale causée par les souches sensibles à la méthicilline suivantes : *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*. Un traitement adjuvant peut être administré selon le tableau clinique. On recommande l'administration d'un traitement combiné comprenant une bêta-lactamine active contre *Pseudomonas* si l'on pense que l'infection peut être causée par *Pseudomonas aeruginosa*, ou encore si la présence de ce microorganisme a été documentée.

Infections de la peau et des annexes cutanées

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

À l'exclusion des brûlures, infections compliquées de la peau et des annexes cutanées causées par *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis* ou *Streptococcus agalactiae*.

Infections des voies urinaires

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

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

Pyélonéphrite aiguë (légère ou modérée) causée par *Escherichia coli* (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **Partie II : ESSAIS CLINIQUES**).

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

On recommande d'effectuer une culture ainsi que des épreuves de sensibilité appropriées avant l'administration du traitement, afin d'isoler le microorganisme causal et d'en déterminer la sensibilité à la lévofloxacine. On peut toutefois commencer le traitement avant l'obtention des résultats, puis ajuster l'antibiothérapie par la suite, une fois ceux-ci connus.

Comme cela se produit avec d'autres agents de cette classe, certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* peuvent acquérir une résistance assez rapidement au cours du traitement par la

lévofloxacine. Cultures et antibiogrammes périodiques peuvent donc être utiles non seulement pour vérifier si le traitement est efficace, mais également pour déceler l'émergence d'une souche résistante.

Gériatrie (Adultes ≥ 65 ans) :

Comme il ne semble pas que l'absorption du médicament soit affectée par le vieillissement, il n'est pas nécessaire 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 particuliers**).

Pédiatrie (Enfants < 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Populations particulières**).

CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN et LÉVOFLOXACINE INJECTABLE sont contre-indiqués chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à la lévofloxacine, aux quinolones ou à l'un des constituants de la préparation ou du contenant. Pour une liste complète, voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

La lévofloxacine est également contre-indiquée chez les patients qui ont des antécédents de tendinite ou de rupture tendineuse associées à l'emploi d'un antibiotique de la famille des quinolones.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- La lévofloxacine prolonge l'intervalle QT chez certains patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Appareil cardiovasculaire**).
- De graves cas de réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques ont été signalés chez des patients recevant des quinolones, lévofloxacine comprise (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Système immunitaire**).
- L'administration de quinolones peut entraîner des convulsions. TEVA-LEVOFLOXACIN doit être utilisé avec prudence chez les patients qui souffrent ou que l'on croit souffrir d'un trouble du SNC susceptible d'entraîner des convulsions ou d'abaisser le seuil épiléptogène (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Neurologie**).
- Les fluoroquinolones, lévofloxacine comprise, peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les personnes souffrant de myasthénie grave. On doit donc éviter d'administrer de la lévofloxacine aux patients qui ont des antécédents connus de myasthénie grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculosquelettiques**).
- Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, sont associées à une augmentation du risque de tendinite et de rupture tendineuse, peu importe l'âge du patient. Le risque est cependant plus élevé en général chez les patients de 60 ans ou plus, ainsi que chez ceux qui prennent des corticostéroïdes ou qui ont subi une transplantation de rein, de cœur ou de poumon (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculosquelettiques**).

Généralités

L'administration de lévofloxacine par voie orale ou intraveineuse a fait augmenter l'incidence et la gravité de l'ostéochondrose chez les rats et les chiens. D'autres quinolones produisent de semblables érosions des articulations portantes ainsi que d'autres signes d'arthropathies chez des animaux de diverses espèces n'ayant pas encore atteint leur plein développement. Par conséquent, la lévofloxacine ne doit pas être prescrite avant la puberté (voir **Partie II : TOXICOLOGIE**).

Bien que la lévofloxacine soit soluble, il est important de s'assurer que les patients qui en reçoivent demeurent bien hydratés, afin qu'elle ne se concentre pas dans l'urine. En effet, de rares cas de cristallurie ont été observés en présence d'une urine alcaline chez des patients recevant d'autres quinolones à fortes doses. Même si aucun cas de cristallurie n'a été signalé durant les études cliniques sur la lévofloxacine, il faut recommander aux patients de boire beaucoup de liquide.

Comme dans le cas de tout autre agent antimicrobien, on recommande d'évaluer périodiquement les fonctions organiques durant un traitement prolongé, notamment les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'administration de la lévofloxacine avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicament-médicament (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Administration par voie I.V.

Étant donné que l'administration d'un bolus ou d'une perfusion rapide de lévofloxacine peut provoquer une chute de la pression artérielle, la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE NE DOIT ÊTRE ADMINISTRÉE QUE PAR PERFUSION INTRA VEINEUSE LENTE, C'EST-À-DIRE SUR UNE PÉRIODE DE 60 MINUTES DANS LE CAS D'UNE DOSE DE 250 mg OU 500 mg ET 90 MINUTES DANS LE CAS D'UNE DOSE DE 750 mg (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Maladies transmissibles sexuellement

La lévofloxacine n'est pas indiquée pour le traitement de la syphilis ou de la gonorrhée. La lévofloxacine n'est pas efficace dans le traitement de la syphilis. Les antibiotiques administrés à fortes doses pendant une courte période pour traiter la gonorrhée peuvent masquer les symptômes de la syphilis durant la phase d'incubation, aussi toute personne ayant contracté une gonorrhée doit-elle subir un examen sérologique de la syphilis lors du diagnostic. Les patients qui reçoivent des antibiotiques peu actifs ou inactifs contre *Treponema pallidum* doivent subir un autre examen sérologique trois mois plus tard.

Appareil cardiovasculaire

Prolongation de l'intervalle QT

Certaines quinolones, dont la lévofloxacine, ont été associées à une prolongation de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, ainsi qu'à de rares cas d'arythmies. En outre, de très rares cas de torsades de pointes ont été signalés durant la pharmacovigilance chez des patients recevant de la lévofloxacine. En règle générale, il s'agissait de patients qui souffraient d'une affection concomitante ou qui prenaient des médicaments susceptibles de contribuer à cet effet. On peut réduire le risque d'arythmie en évitant d'administrer d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT en concomitance avec la lévofloxacine, ce qui comprend 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) ainsi que le cisapride. Il convient également d'éviter l'utilisation de la lévofloxacine chez les patients qui souffrent d'ischémie myocardique ou de prolongation congénitale de l'intervalle QT, de même que chez ceux qui présentent des facteurs étiopathologiques de torsades de pointes tels qu'une hypokaliémie, une bradycardie importante ou une myocardiopathie (voir **Partie II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE; Pharmacologie humaine; Études sur les effets de la lévofloxacine sur l'intervalle QT et l'intervalle QTc (corrigé)**).

Système endocrinien et métabolisme

Déséquilibre de la glycémie

Des cas de perturbations de la glycémie, dont l'hyperglycémie et l'hypoglycémie symptomatiques, ont été signalés chez des patients ayant reçu de la lévofloxacine ou une autre quinolone. Dans le cas des patients sous lévofloxacine, certaines de ces perturbations se sont avérées graves. En règle générale, ce type de déséquilibre a été observé chez des diabétiques qui recevaient un traitement en concomitance avec un hypoglycémiant oral (p. ex. glyburide/glibenclamide) et/ou de l'insuline. On recommande donc de surveiller la glycémie de près chez ces patients. Si une réaction hypoglycémique se produit chez un patient qui prend de la

lévofloxacine, interrompre immédiatement l'administration du médicament et administrer un traitement approprié. De graves cas d'hypoglycémie et d'hyperglycémie se sont également produits chez des patients qui n'avaient pas d'antécédents de diabète (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Antidiabétiques**).

Des cas de coma hypoglycémique, entraînant parfois la mort, ont été associés à l'utilisation de la lévofloxacine chez des patients diabétiques. Tous les cas de coma hypoglycémique étaient liés 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 la lévofloxacine chez des patients diabétiques qui prennent en concomitance un agent hypoglycémiant oral et/ou de l'insuline, en particulier s'il s'agit de personnes âgées ou atteintes d'insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Antidiabétiques**).

Appareil digestif

Maladies associées à *Clostridium difficile*

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec plusieurs antibactériens, dont la lévofloxacine. La gravité des MACD peut aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui ont de la diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon après l'administration d'un antibactérien, peu importe lequel. Des cas de MACD ont été signalés, survenus plus de deux mois après l'administration de l'antibiothérapie.

L'administration d'antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de microorganismes du genre *Clostridium*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent à l'apparition de la MACD. Les MACD peuvent résister au traitement antimicrobien et causer une morbidité et une mortalité importantes.

Des mesures thérapeutiques appropriées doivent être prises en cas de MACD présumée ou confirmée. Dans les cas bénins, il suffit généralement de cesser l'administration des agents non dirigés contre *Clostridium difficile* pour régler le problème. Par contre, dans les cas modérés ou graves, il faut envisager l'administration de liquides et d'électrolytes, l'apport complémentaire de protéines et l'utilisation d'un antibactérien efficace contre *Clostridium difficile*. Étant donné qu'une chirurgie peut être nécessaire dans certains cas graves, l'opportunité d'une telle intervention doit être évaluée si l'état clinique du patient l'exige (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Fonction hépatique

De très rares comptes rendus de pharmacovigilance font état de graves réactions hépatotoxiques (dont l'hépatite aiguë et le décès) chez des patients ayant reçu de la lévofloxacine. Toutefois, aucun signe d'hépatotoxicité médicamenteuse grave n'a été observé dans les essais cliniques, menés chez plus de 7000 patients. En règle générale, les cas d'hépatotoxicité graves sont survenus dans les 14 jours suivant le début du traitement, et dans la plupart des cas, moins de

6 jours seulement s'étaient écoulés. La plupart des cas d'hépatotoxicité grave n'étaient associés à aucune réaction d'hypersensibilité. La majorité des cas mortels sont survenus chez des patients de 65 ans ou plus, et le plus souvent, aucune réaction d'hypersensibilité n'a été associée à l'hépatotoxicité. En cas de signes ou symptômes d'hépatite, interrompre immédiatement l'administration de la lévofloxacine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation**).

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques graves et parfois mortelles ont été signalées chez des patients ayant reçu des quinolones, lévofloxacine comprise. Pareilles réactions surviennent souvent après la première dose. En outre, certaines d'entre elles 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 respiratoires (comprenant le bronchospasme, l'essoufflement et la détresse respiratoire aiguë), de dyspnée, d'urticaire, de prurit et d'autres réactions cutanées graves. L'administration de lévofloxacine doit être interrompue dès les premiers signes d'éruptions cutanées ou de toute autre manifestation d'hypersensibilité. Il peut être nécessaire d'administrer de l'épinéphrine ainsi que d'autres mesures de réanimation (oxygène, solutés i.v., antihistaminiques, corticostéroïdes, amines pressives et rétablissement de la perméabilité des voies respiratoires, selon l'état clinique) en cas de réaction d'hypersensibilité aiguë grave (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des réactions graves et parfois mortelles — certaines attribuables à une hypersensibilité et d'autres d'étiologie incertaine — ont été signalées chez de rares sujets ayant reçu des quinolones, lévofloxacine comprise. Ces réactions, qui peuvent être graves, se produisent généralement après l'administration de doses multiples et peuvent donner lieu à l'un ou plusieurs des symptômes cliniques suivants : fièvre, éruptions ou réactions cutanées graves (p. ex. érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson), vascularite, arthralgie, myalgie, maladie du sérum, pneumonie allergique, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hépatite, ictère, nécrose ou insuffisance hépatique aiguës, anémie (hémolytique ou aplasique), thrombocytopénie (y compris le purpura thrombocytopénique thrombotique), leucopénie, agranulocytose, pancytopenie et autres anomalies hématologiques. L'administration de lévofloxacine doit être interrompue dès les premiers signes d'éruptions cutanées ou de toute autre manifestation d'hypersensibilité et faire place à un traitement de soutien (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Effets musculosquelettiques

Tendinite

Certains patients ayant reçu des quinolones (dont la lévofloxacine) ont souffert d'une incapacité prolongée ou ont dû subir une intervention chirurgicale en raison d'une rupture du tendon de l'épaule ou de la main, ou encore d'une rupture du tendon d'Achille. En cas de douleur, d'inflammation ou de rupture d'un tendon, il faut interrompre le traitement par la **lévofloxacine** et suggérer au patient de se reposer et de ne pas faire d'efforts jusqu'à ce que le diagnostic de tendinite ou de rupture tendineuse ait été écarté. Le risque de tendinite et de rupture tendineuse associé aux fluoroquinolones est encore plus élevé chez les patients de plus de 60 ans,

chez ceux qui reçoivent des corticostéroïdes en concomitance, et enfin chez les patients qui ont subi une transplantation de rein, de cœur ou de poumon. Outre l'âge et la corticothérapie, les autres facteurs qui peuvent augmenter indépendamment le risque de rupture tendineuse comprennent l'effort physique intense, l'insuffisance rénale, ainsi que des antécédents de troubles affectant les tendons, comme la polyarthrite rhumatoïde. Des cas de tendinite et de rupture tendineuse ont également été observés chez des patients sous fluoroquinolones qui ne présentaient pas les facteurs de risque mentionnés ci-dessus.

La rupture d'un tendon peut se produire pendant le traitement, ou une fois ce celui-ci terminé; des cas s'étant déclarés plusieurs mois après la fin du traitement ont été signalés. L'administration de la **lévofloxacine** doit être interrompue en cas de douleur, d'œdème, d'inflammation ou de rupture d'un tendon. Les patients doivent être avertis de se reposer dès les premiers signes d'une tendinite ou d'une rupture tendineuse, et de communiquer avec leur fournisseur de soins de santé, afin de se faire prescrire un antimicrobien n'appartenant pas à la famille des quinolones (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

La lévofloxacine ne doit pas être utilisée chez les patients qui ont des antécédents de tendinopathie ou de troubles tendineux liés à l'administration antérieure de quinolones (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Myasthénie grave

Les fluoroquinolones bloquent la jonction neuromusculaire et peuvent donc exacerber la faiblesse musculaire chez les personnes qui souffrent de myasthénie grave. Des effets secondaires graves associés à l'emploi de fluoroquinolones (dont la **lévofloxacine**) ont été observés après la commercialisation du produit chez des personnes souffrant de myasthénie grave, certains mortels et d'autres ayant nécessité une assistance ventilatoire. Éviter l'emploi de la **lévofloxacine** chez les patients qui ont des antécédents connus de myasthénie grave (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation**).

Neurologie

Effets sur le SNC et effets psychiatriques

Des cas de convulsions, de psychose toxique et d'hypertension intracrânienne (y compris de syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) ont été signalés chez des patients ayant reçu des quinolones, y compris de la lévofloxacine. Les quinolones peuvent également stimuler le système nerveux central, ce qui peut provoquer des tremblements, de l'agitation, de l'anxiété, une sensation de tête légère, des étourdissements, de la confusion et des hallucinations, une paranoïa, de la dépression, des cauchemars, de l'insomnie et, dans de rares cas, des pensées ou des gestes suicidaires. Ces réactions peuvent se manifester dès après la première dose. L'administration de la lévofloxacine doit être interrompue si une réaction de ce type se produit, et des mesures appropriées doivent être prises pour traiter le patient. Comme toutes les autres quinolones, la lévofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients qui souffrent ou que l'on croit souffrir d'un trouble du SNC susceptible d'entraîner des convulsions ou d'abaisser le seuil épileptogène (p. ex. artériosclérose cérébrale grave, épilepsie), ou encore qui présentent d'autres facteurs de risque pouvant avoir ces effets (p. ex. alcoolisme, insuffisance rénale, usage de certains médicaments, comme les AINS et la théophylline). La lévofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients qui souffrent d'un trouble psychiatrique instable (voir

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et EFFETS INDÉSIRABLES).

Neuropathie périphérique

De rares cas de paresthésie, d'hypoesthésie, de dysesthésie et de faiblesse causées par une polynévrite sensorielle ou sensitivo-motrice touchant les axones de petite ou de grande taille ont été signalés chez des patients ayant reçu de la lévofloxacine ou un autre type de quinolones. Ces symptômes peuvent survenir peu après l'instauration du traitement et peuvent être irréversibles. Afin de prévenir le risque de complications irréversibles, l'administration de lévofloxacine doit être interrompue immédiatement chez tout patient qui présente des symptômes de neuropathie — douleur, sensation de brûlure, picotements, engourdissement ou fatigue, entre autres — ou toute autre altération des sens, comme le sens du toucher léger, le dispositif de la sensation douloureuse, la sensibilité à la température, le sens de position ou la sensibilité vibratoire.

Ophthalmologie

Troubles visuels

En présence d'un trouble de la vue lié à l'emploi des comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN ou de la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE, il faut consulter un spécialiste de la fonction oculaire.

Fonction rénale

L'innocuité et l'efficacité de la lévofloxacine n'ont pas été évaluées chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine ≤ 80 mL/min). Étant donné que la lévofloxacine est excrétée en grande partie par les reins, le risque d'intoxication peut être plus élevé chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale. Toutefois, les effets qui peuvent résulter d'une augmentation des concentrations tissulaires ou sériques chez les insuffisants rénaux, comme l'effet sur l'intervalle QTc, n'ont pas été étudiés. En raison de la diminution de la clairance, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de la lévofloxacine, afin d'éviter une accumulation de ce médicament chez les insuffisants rénaux. L'élimination de la lévofloxacine pouvant être plus faible chez ces patients, on recommande d'observer attentivement les signes cliniques du malade et d'effectuer des examens de laboratoire appropriés avant le traitement et durant le traitement. De plus, comme la fonction rénale des personnes âgées est souvent sous-optimale, il peut être utile de la surveiller, et il est certainement bien avisé de choisir la dose avec circonspection. La lévofloxacine doit être administrée avec prudence chez les insuffisants rénaux (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale** et **Partie II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Facteurs influençant la pharmacocinétique, Populations particulières, Insuffisance rénale**).

Peau

Phototoxicité

Des cas de réactions phototoxiques modérées ou graves ont été observés chez des patients s'étant exposés directement au soleil ou à une autre source de rayonnement UV pendant un traitement par une quinolone. L'exposition prolongée au soleil ou à une autre source de rayonnement UV doit être évitée. Toutefois, au cours des études cliniques sur la lévofloxacine, l'incidence de phototoxicité observée a été inférieure à 0,1 %. Interrompre le traitement en cas de phototoxicité (p. ex. éruptions cutanées).

Populations particulières

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

Grossesse : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'ayant été menée chez la femme enceinte, la lévofloxacine ne doit être utilisée durant la grossesse que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus (voir **Partie II : TOXICOLOGIE**).

Allaitement : Les taux de lévofloxacine dans le lait maternel n'ont pas été mesurés. Toutefois, d'après les données que nous possédons sur l'ofloxacine, il est permis de croire que la lévofloxacine se retrouve dans le lait maternel et, comme elle pourrait provoquer de graves effets indésirables chez le nourrisson, il convient soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement, selon l'importance du médicament pour la mère (voir **Partie II : TOXICOLOGIE**).

Pédiatrie (Enfants < 18 ans)

La lévofloxacine n'est pas indiquée pour le traitement des patients de moins de 18 ans. Comme les autres quinolones, la lévofloxacine cause de l'arthropathie chez les petits de plusieurs espèces animales (voir **Partie II : TOXICOLOGIE**). Dans une étude prospective de suivi à long terme au cours de laquelle des enfants ont été traités pendant environ 10 jours, la fréquence de troubles musculosquelettiques définis dans le protocole était plus élevée chez les sujets sous lévofloxacine que chez les patients recevant un antibiotique appartenant à une autre classe que les quinolones (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Gériatrie (Adultes âgés ≥ 65 ans)

Si l'on tient compte de la clairance de la créatinine, la pharmacocinétique de la lévofloxacine n'est pas tellement différente chez les jeunes adultes et chez les personnes âgées. Toutefois, comme cet agent est excrété en grande partie par les reins, le risque d'intoxication peut être plus élevé chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale. En outre, comme la fonction rénale des personnes âgées est souvent sous-optimale, il peut être utile de la surveiller, et il est certainement bien avisé de choisir la dose avec circonspection.

Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets du médicament sur l'intervalle QT (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

Les personnes âgées sont davantage exposées au risque de troubles tendineux graves, y compris la rupture d'un tendon, lorsqu'elles reçoivent de la lévofloxacine ou d'autres fluoroquinolones. Ce risque est en outre plus élevé encore en cas de corticothérapie concomitante (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets musculosquelettiques**).

Des cas d'hépatotoxicité grave et parfois fatale associés à la lévofloxacine ont été signalés dans des comptes rendus de pharmacovigilance. La majorité des cas mortels se sont produits chez des patients de 65 ans ou plus, et la plupart n'étaient pas associés à l'hypersensibilité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction 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 parfaite acuité mentale et de la coordination.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'incidence d'effets indésirables survenus chez les patients ayant reçu de la lévofloxacine au cours des études cliniques nord-américaines de phase III menées chez 7537 sujets était comparable à celle observée chez les témoins ayant reçu un agent de comparaison. Dans la majorité des cas, ces manifestations ont été considérées comme étant légères ou modérées, mais chez 5,6 % des patients, elles étaient plutôt de nature grave. La présence d'effets indésirables a été à l'origine d'une interruption du traitement chez 4,2 % des patients recevant des doses multiples de lévofloxacine. La fréquence d'effets indésirables associés au médicament a été de 6,7 %.

Les effets indésirables de fréquence > 3 % les plus courants à avoir été signalés par la population à l'étude dans les essais cliniques sont les nausées, la diarrhée, l'insomnie, les étourdissements et la constipation. Les effets indésirables graves ou d'importance sont présentés plus en détail ailleurs dans cette monographie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Les données ci-dessous proviennent d'un regroupement de 29 essais cliniques de phase III dans lesquels 7537 patients ont reçu de la lévofloxacine pour le traitement de diverses infections (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**). L'âge moyen des patients de ces essais était de 49,6 ans, 74,2 % d'entre eux ayant moins de 65 ans. Composée de 71,0 % de Blancs et de 18,8 % de Noirs, la population globale comprenait 50,1 % de sujets de sexe masculin. Allant généralement de 3 à 14 jours, la durée du traitement s'est chiffrée en moyenne à 9,6 jours, pour un nombre moyen de doses s'élevant à 10,2. Les doses de lévofloxacine administrées aux patients étaient de 750 mg *qd*, 250 mg *qd* et 500 mg *qd* ou *bid*. Dans l'ensemble, la fréquence des effets indésirables était semblable dans les quatre schémas posologiques, de même que le type d'effet et la répartition de ces derniers.

Le tableau 1.1 ci-dessous présente les effets indésirables médicamenteux probablement associés au traitement, observés chez ≥ 1 % des patients sous lévofloxacine.

Tableau 1.1. Effets indésirables courants ($\geq 1\%$) signalés dans les essais cliniques sur la lévofloxacine.

Appareil ou système	Effets indésirables	% (n = 7537)
Infections et infestations	Candidose	1
Troubles psychiatriques	Insomnie	4 ^a
Troubles du système nerveux	Céphalées	6
	Étourdissements	3
Appareil respiratoire, Troubles thoraciques et médiastinaux	Dyspnée	1
Troubles de l'appareil digestif	Nausées	7
	Diarrhée	5
	Constipation	3
	Douleur abdominale	2
	Vomissements	2
	Dyspepsie	2
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruptions cutanées	2
	Prurit	1
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	Vaginite	1 ^b
Troubles généraux et réaction au point d'injection	Œdème	1
	Réaction au point d'injection	1
	Douleur thoracique	1
^a n = 7274		
^b n = 3758 (femmes)		

Effets indésirables peu courants (< 1 %) déterminés durant les études cliniques

Le tableau 1.2 ci-après présente les effets indésirables moins courants, observés chez 0,1 % à < 1 % des patients sous lévofloxacine.

Tableau 1.2. Effets indésirables moins courants (0,1 % à < 1 %) observés dans les essais cliniques sur la lévofloxacin.

Appareil ou système	Effets indésirables
Infections et infestations	Candidose génitale
Troubles cardiaques	Arrêt cardiaque, palpitations, tachycardie ventriculaire, arythmie ventriculaire
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Urticaire
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Anémie, thrombocytopénie, granulocytopénie
Troubles du système immunitaire	Réaction allergique
Troubles du système nerveux	Tremblements, convulsions, paresthésie, vertige, hypertonie, hyperkinésie, démarche anormale, somnolence ^a , syncope
Troubles gastro-intestinaux	Gastrite, stomatite, pancréatite, œsophagite, gastro-entérite, glossite, colite pseudomembraneuse associée à <i>C. difficile</i>
Troubles hépatobiliaires	Anomalie de la fonction hépatique, hausse des enzymes hépatiques, hausse de la phosphatase alcaline
Troubles métaboliques et désordres nutritionnels	Hyperglycémie, hypoglycémie, hyperkaliémie
Troubles musculosquelettiques et troubles des tissus conjonctifs	Tendinite, arthralgie, myalgie, douleurs osseuses
Troubles psychiatriques	Anxiété, agitation, confusion, dépression, hallucinations, cauchemars ^a , troubles du sommeil, anorexie, rêves étranges ^a
Troubles rénaux et urinaires	Anomalie de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Épistaxis
Troubles vasculaires	Phlébite

^an = 7274

Les rares (< 0,1 %) effets indésirables à avoir été observés dans les études de phase III comprennent la dyspnée et des éruptions maculopapuleuses.

Des cas de cataractes et d'opacité cristalliniennne punctiforme multiple ainsi que d'autres anomalies ophtalmologiques ont été observés chez certains patients traités par d'autres quinolones au cours d'études cliniques dans lesquelles des doses multiples ont été administrées, mais à l'heure actuelle, aucun lien n'a été établi entre le médicament et ces manifestations.

Des cas de cristallurie et de cylindres urinaires ont été signalés avec d'autres quinolones.

Résultats anormaux des épreuves hématologiques et biologiques

Les anomalies des paramètres de laboratoire ayant été observées chez > 2 % des patients ayant reçu des doses multiples de lévofloxacin sont les suivantes :

- diminution du glucose (2,1 %)

On ignore si cette anomalie a été causée par le médicament ou si elle résulte de la maladie sous-jacente.

Données d'études menées chez les enfants

Dans un groupe de 1534 patients de 6 mois à 16 ans souffrant d'infection respiratoire, ceux de 6 mois à 5 ans ont reçu 10 mg/kg de lévofloxacine deux fois par jour pendant environ 10 jours, tandis que ceux de plus de 5 ans ont reçu de 10 mg/kg à 500 mg une fois par jour pendant environ 10 jours. Les effets indésirables observés chez ces enfants étaient semblables à ceux signalés chez les adultes, sauf que les vomissements et les diarrhées ont été plus nombreux chez les enfants. La fréquence des vomissements et des diarrhées était cependant semblable dans le groupe traité par la lévofloxacine et dans le groupe traité par un agent de comparaison n'appartenant pas à la famille des quinolones.

Parmi les enfants ayant reçu de la lévofloxacine pendant environ 10 jours, un sous-groupe de 1340 sujets a été admis dans une étude prospective à long terme, afin d'évaluer la fréquence de troubles musculosquelettiques définis dans le protocole (arthralgie, arthrite, tendinopathie, démarche anormale) durant 60 jours et durant 1 an après la première dose.

Durant la période de 60 jours faisant suite à la première dose, la fréquence de troubles musculosquelettiques définis dans le protocole a été plus élevée chez les enfants sous lévofloxacine que chez les enfants recevant un agent de comparaison ne faisant pas partie de la famille des quinolones (2,1 % contre 0,9 % respectivement, $p = 0,038$). Les troubles signalés chez 22 de ces enfants parmi 28 (78 %) ont été caractérisés comme étant de l'arthralgie. Un phénomène semblable a été observé au cours de la période de suivi de 1 an, la fréquence de troubles musculosquelettiques définis dans le protocole étant plus élevée là aussi chez les enfants sous lévofloxacine que chez les enfants ayant reçu un antibiotique de comparaison n'appartenant pas à la famille des quinolones (3,4 % contre 1,8 % respectivement, $p = 0,025$). La majorité des troubles observés chez les enfants sous lévofloxacine étaient légers et ont disparu au bout de 7 jours ou moins. Huit enfants ont présenté des troubles modérés et trente-cinq des troubles légers (76 %).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

Le tableau 1.3 présente les effets indésirables ayant été identifiés après que l'utilisation de la lévofloxacine eut été approuvée. Comme il s'agit d'effets signalés volontairement par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable, ni d'établir une relation de cause à effet avec le médicament.

Tableau 1.3. Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament.

Appareil ou système	Effets indésirables
Anomalie des épreuves de laboratoire	Prolongation du temps de Quick et du RNI, hausse des enzymes musculaires (CPK)
Troubles auriculaires et labyrinthiques	Hypoacousie, acouphène
Troubles cardiaques	Cas isolés de torsades de pointes, prolongation de l'intervalle QT, tachycardie
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruptions bulleuses comprenant : syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème polymorphe, photosensibilité/phototoxicité, vascularite leucocytoclastique
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Pancytopénie, anémie aplasique, leucopénie, anémie hémolytique, éosinophilie, thrombocytopénie (y compris le purpura thrombotique thrombocytopénique), agranulocytose
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité parfois mortelles, comprenant : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, choc anaphylactique, œdème de Quincke, maladie du sérum
Troubles du système nerveux	Anosmie, agueusie, parosmie, dysgueusie, neuropathie périphérique, cas isolés d'encéphalopathie, EEG anormal, dysphonie, exacerbation de la myasthénie grave, amnésie, syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne
Troubles généraux et réaction au point d'injection	Insuffisance multiviscérale, pyrexie, éruptions cutanées
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique (comprenant des cas mortels), hépatite, jaunisse, nécrose hépatique
Troubles musculosquelettiques et troubles des tissus conjonctifs	Rupture tendineuse, lésions musculaires (y compris les ruptures), rhabdomyolyse, myosite, myalgie
Troubles oculaires	Troubles de la vue (y compris la diplopie), diminution de l'acuité visuelle, vue brouillée, scotome
Troubles psychiatriques	Psychose, paranoïa, cas isolés de tentatives de suicide et d'idéations suicidaires
Troubles rénaux et urinaires	Néphrite interstitielle, néphrose, glomérulonéphrite
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Cas isolés de pneumonie allergique, pneumonie interstitielle, œdème laryngé, apnée
Troubles vasculaires	Vasodilatation, vascularite, coagulation intravasculaire disséminée

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La lévofloxacine ne subit qu'un métabolisme limité chez l'être humain et est excrétée principalement telle quelle dans l'urine. Le cytochrome P₄₅₀ ne participe pas au métabolisme de la lévofloxacine et n'est pas influencé par cet agent. Il y a donc peu de chances que la lévofloxacine modifie la pharmacocinétique des autres médicaments métabolisés par ces enzymes. Des cas de perturbation de la glycémie ont été signalés chez des sujets ayant reçu à la fois de la lévofloxacine et un agent antidiabétique. On recommande donc de surveiller attentivement la glycémie des patients qui reçoivent de la lévofloxacine ou une autre quinolone

en concomitance avec ces agents. Comme dans le cas de toutes les autres quinolones, le fer et les antiacides réduisent considérablement la biodisponibilité de la lévofloxacine.

Interactions médicament-médicament

Tableau 1.4. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles.

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Antiacides, sucralfate, cations métalliques, multivitamines	T	Comprimés : Étant donné que la lévofloxacine fixe les cations plurivalents par chélation, l'administration concomitante de lévofloxacine et d'antiacides contenant du calcium, du magnésium ou de l'aluminium, de même que l'administration de sucralfate, de cations métalliques, comme le fer, de préparations multivitaminiques contenant du zinc ou de tout autre produit renfermant l'un de ces agents peut perturber l'absorption gastro-intestinale de la lévofloxacine et faire chuter les taux systémiques à des niveaux considérablement plus bas que ceux désirés.	Tous ces agents doivent être pris au moins deux heures avant ou deux heures après l'administration de la lévofloxacine.
	T	Injection : Il n'existe pas de données concernant les interactions possibles entre l'administration de quinolones par voie intraveineuse et l'administration d'antiacides, de sucralfate, de multivitamines ou de cations métalliques par voie orale.	La lévofloxacine ne doit pas être administrée concomitamment avec une solution contenant des cations multivalents (p. ex. magnésium) dans la même tubulure i.v. (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; Administration).
Antidiabétiques	ÉC	Des cas de perturbation de la glycémie, notamment une hyperglycémie et une hypoglycémie symptomatiques, ont été signalés chez des sujets ayant reçu à la fois de la lévofloxacine et un agent antidiabétique. Certains d'entre eux étaient graves, incluant des cas de coma hypoglycémique.	On recommande de surveiller attentivement la glycémie des patients qui reçoivent de la lévofloxacine ou une autre quinolone en concomitance avec ces agents.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	T	Bien que cette interaction n'ait pas été observée dans les essais cliniques sur la lévofloxacine, certaines quinolones auraient une activité proconvulsivante, exacerbée par l'administration concomitante d'AINS.	L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien et de lévofloxacine ou d'une autre quinolone peut augmenter le risque de stimulation du SNC et de crises convulsives (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie et Partie II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie animale).

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Cyclosporine	ÉC	La lévofloxacine n'a eu aucun effet significatif décelable sur la concentration plasmatique de pointe, l'ASC et les autres paramètres pharmacocinétiques de la cyclosporine lors d'une étude clinique menée chez des volontaires en bonne santé. Chez les patients toutefois, une augmentation des taux sériques de cyclosporine a été notée lorsqu'une autre quinolone a été administrée en concomitance. On a en outre observé qu'en présence de cyclosporine, la C_{max} et la k_e de la lévofloxacine étaient légèrement inférieures aux valeurs observées dans d'autres études ne comprenant pas l'administration concomitante de cyclosporine, et le t_{max} et la demi-vie, légèrement plus longs. Les différences observées ne sont toutefois pas significatives sur le plan clinique.	L'administration concomitante de lévofloxacine et de cyclosporine ne nécessite aucun ajustement posologique de l'un ou l'autre agent.
Digoxine	ÉC	La lévofloxacine n'a eu aucun effet significatif décelable sur la concentration plasmatique de pointe, l'ASC et les autres paramètres pharmacocinétiques de la digoxine lors d'une étude clinique menée chez des volontaires en bonne santé. Le profil d'absorption et d'élimination de la lévofloxacine observé en présence de digoxine est semblable à celui que l'on observe en l'absence de cet agent.	Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de la lévofloxacine ou de la digoxine si l'on administre ces deux agents en concomitance.
Probenécide et cimétidine	EC	Aucun effet significatif du probénécide ou de la cimétidine sur la vitesse et le degré de l'absorption de la lévofloxacine n'a été observé lors d'une étude menée chez des volontaires en bonne santé. L'administration de probénécide ou de cimétidine en concomitance avec la lévofloxacine a eu pour effet d'augmenter l'ASC et la demi-vie de la lévofloxacine de 27 % à 38 % et de 30 % respectivement — par rapport aux valeurs observées lorsque la lévofloxacine est employée seule —, et elle a réduit le rapport entre la clairance et la biodisponibilité (Cl/F), ainsi que la clairance rénale (Cl _r) de 21 % à 35 %.	Bien qu'il s'agisse là de différences statistiquement significatives, elles ne sont pas assez importantes pour justifier un ajustement posologique de la lévofloxacine lors de l'administration concomitante de probénécide ou de cimétidine.

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Théophylline	EC/T	La lévofloxacine n'a eu aucun effet décelable sur la concentration plasmatique, l'ASC et les autres paramètres pharmacocinétiques de la théophylline lors d'une étude clinique menée chez 14 volontaires en bonne santé. Réciproquement, la théophylline n'a eu aucun effet apparent sur l'absorption et l'élimination de la lévofloxacine. Toutefois, l'administration concomitante d'autres quinolones et de théophylline a retardé l'élimination de la théophylline et a augmenté les concentrations sériques de cette xanthine, ce qui a eu pour effet d'augmenter le risque d'effets secondaires associés à la théophylline.	On recommande de surveiller de près les taux de théophylline et, au besoin, d'ajuster la posologie de cet agent en cas d'administration concomitante de lévofloxacine. Des convulsions et d'autres effets indésirables peuvent se produire sans qu'il y ait nécessairement augmentation des taux sériques de théophylline (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Warfarine	T	Certaines quinolones peuvent augmenter les effets de la warfarine (anticoagulant oral) et de ses dérivés, ce qui est également le cas de la lévofloxacine.	On doit surveiller de près le temps de Quick, le RNI (rapport normalisé international) et les autres paramètres de la coagulation si l'on administre ces médicaments en concomitance, en particulier chez des personnes âgées.
Zidovudine	EC	Le profil d'absorption et d'élimination de la lévofloxacine observé en présence de zidovudine chez des sujets infectés par le VIH est semblable à celui que l'on observe en l'absence de cet agent. Les effets de la lévofloxacine sur la pharmacocinétique de la zidovudine n'ont pas été étudiés.	Il ne semble pas que la posologie de la lévofloxacine doive être ajustée lors d'un traitement concomitant par de la zidovudine.

Légende : ÉC = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Interaction théorique.

Interactions médicament-aliments

TEVA-LEVOFLOXACIN et la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE peuvent être pris avec ou sans aliments.

Interaction médicament-herbes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre la lévofloxacine et les herbes médicinales.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Le dosage immunologique des opiacés urinaires à l'aide des trousses commerciales peut s'avérer faussement positif en présence de certaines quinolones, dont la lévofloxacine. Il peut donc être nécessaire d'utiliser une méthode plus spécifique pour confirmer un résultat positif.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie de TEVA-LEVOFLOXACIN et de la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE pour les patients ayant une fonction rénale normale ($Cl_{Cr} > 80$ mL/min) est décrite dans le tableau ci-dessous. Pour les patients qui souffrent d'insuffisance rénale ($Cl_{Cr} \leq 80$ mL/min), se reporter à la sous-section Insuffisance rénale). La LÉVOFLOXACINE INJECTABLE doit être administrée par perfusion intraveineuse lente toutes les 24 heures, sur une période d'au moins 60 minutes dans le cas d'une dose de 250 mg ou 500 mg, et d'au moins 90 minutes dans le cas d'une dose de 750 mg.

Dose recommandée et ajustement posologique

Fonction rénale normale

Infection*	Dose (mg)	Intervalle posologique (h)	Durée du traitement** (jours)
Exacerbation bactérienne de la bronchite chronique	500	24	7
Pneumonie extrahospitalière	750	24	5
	500	24	7 – 14 (10 – 14 dans le cas d'infections graves)
	750***	24	5
Sinusite	500	24	10 – 14
	750****	24	5
Pneumonie nosocomiale	750	24	7 – 14
Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées	500	24	7 – 10
Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées	750	24	7 – 14
Prostatite bactérienne chronique	500	24	28
Infections compliquées des voies urinaires	250	24	10
	750†	24	5
Pyélonéphrite aiguë	250	24	10
	750	24	5
Infections non compliquées des voies urinaires	250	24	3

* CAUSÉE PAR LES MICROORGANISMES INDIQUÉS (Voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**).

** DURÉE TOTALE DU TRAITEMENT. S'il y a lieu, on peut substituer à la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE une dose équivalente sous forme de comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN.

*** L'efficacité de ce schéma de remplacement n'a été documentée que dans le cas des infections causées par les souches pénicillino-sensibles des microorganismes suivants : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Legionella pneumophila*.

**** Il a été démontré que l'efficacité du schéma posologique de 750 mg/j pendant 5 jours n'est pas inférieure au schéma posologique de 500 mg/j pendant 10 jours. Le schéma posologique de 750 mg/j pendant 5 jours n'a pas été comparé à un schéma posologique de 500 mg/j pendant 11 à 14 jours.

‡ L'efficacité de cet autre schéma thérapeutique a été documentée pour les infections causées par *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus mirabilis*, mais non pour celles causées par *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Insuffisance rénale

Étant donné la variation des paramètres pharmacocinétiques de la lévofloxacine en présence d'insuffisance rénale, on recommande d'ajuster la posologie conformément aux indications ci-dessous chez les patients qui en souffrent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Populations et états particuliers, Insuffisance rénale** et **Partie II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Facteurs influençant la pharmacocinétique, Populations particulières, Insuffisance rénale**).

Les recommandations posologiques pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sont fondées sur les résultats d'une étude clinique sur l'innocuité et la pharmacocinétique des comprimés de 500 mg administrés par voie orale en dose unique à des insuffisants rénaux. Il n'existe pas de données cliniques concernant l'emploi des comprimés de 250 mg ou de 750 mg chez ces patients. Le schéma posologique recommandé, destiné à permettre une exposition équivalente à celle pour laquelle l'efficacité clinique a été prouvée, repose sur une modélisation pharmacocinétique. Les effets potentiels (p. ex. modification de l'intervalle QTc) résultant d'une augmentation possible des taux tissulaires ou sériques de lévofloxacine chez les insuffisants rénaux n'ont pas été étudiés.

Fonction rénale	Dose initiale (mg)	Dose subséquente (mg)
Sinusite aiguë/Exacerbation bactérienne aiguë de la bronchite chronique/Pneumonie extrahospitalière/Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées/Prostatite bactérienne chronique		
Cl _{Cr} 50 – 80 mL/min	Aucun ajustement posologique requis	
Cl _{Cr} 20 – 49 mL/min	500	250 q24h
Cl _{Cr} 10 – 19 mL/min	500	250 q48h
Hémodialyse	500	250 q48h
DPCA	500	250 q48h
IVU compliquées/Pyélonéphrite aiguë		
Cl _{Cr} ≥ 20 mL/min	Aucun ajustement posologique requis	
Cl _{Cr} 10 – 19 mL/min	250	250 q48h
Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées/Pneumonie nosocomiale/Pneumonie extrahospitalière/Exacerbation bactérienne aiguë de la bronchite chronique/Sinusite aiguë/IVU compliquées/Pyélonéphrite aiguë		
Cl _{Cr} 50 – 80 mL/min	Aucun ajustement posologique requis	
Cl _{Cr} 20 – 49 mL/min	750	750 q48h
Cl _{Cr} 10 – 19 mL/min	750	500 q48h
Hémodialyse	750	500 q48h
DPCA	750	500 q48h
IVU non compliquées	Aucun ajustement posologique requis	

Cl_{Cr} : Clairance de la créatinine.

DPCA : Dialyse péritonéale continue ambulatoire.

La formule suivante peut être utilisée pour estimer la clairance de la créatinine si on ne connaît que le taux sérique.

$$\text{Hommes : } Cl_{Cr} \text{ (mL/min)} = \frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{\text{Créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})} \times 1,2$$

Femmes : Cl_{Cr} (mL/min) = 0,85 × la valeur calculée pour les hommes.

La créatinine sérique doit représenter la fonction rénale à l'état d'équilibre.

Dose oubliée

On ne doit jamais prendre davantage de comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN ou injecter davantage de LÉVOFLOXACINE INJECTABLE que la dose prescrite, même en cas d'oubli.

Administration

Comprimés

Les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN peuvent être administrés à jeun ou avec des aliments, cependant ils doivent être pris au moins deux heures avant ou deux heures après l'utilisation d'antiacides contenant du calcium, du magnésium ou de l'aluminium, ou encore au moins deux heures avant ou deux heures après l'emploi de sucralfate, d'ions métalliques tels que le fer, de préparations multivitaminiques contenant du zinc ou enfin d'autres produits contenant ces substances.

Solution injectable

ATTENTION : LA LÉVOFLOXACINE NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉE EN BOLUS OU PAR PERFUSION INTRA VEINEUSE RAPIDE. La lévofloxacine injectable doit être administrée par perfusion intraveineuse lente, sur une période d'au moins 60 minutes dans le cas d'une dose de 250 mg ou 500 mg, et d'au moins 90 minutes dans le cas d'une dose de 750 mg. La LÉVOFLOXACINE INJECTABLE doit être administrée uniquement par perfusion intraveineuse. La solution injectable ne doit en aucun cas être administrée par voies intramusculaire, intrathécale, intrapéritonéale ou sous-cutanée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Préparation de la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE en vue de l'administration

La LÉVOFLOXACINE INJECTABLE est offerte en contenants unidoses flexibles renfermant une solution de lévofloxacine prête à l'emploi, prémélangée dans du dextrose à 5 % (D₅W). Les formats sont les suivants :

- sacs de 100 mL contenant 50 ou 100 mL de solution prémélangée
- sacs de 200 mL contenant 150 mL de solution prémélangée

IL N'EST PAS NÉCESSAIRE DE DILUER CES PRÉPARATIONS DAVANTAGE. Par conséquent, les solutions prémélangées de 50 mL, 100 mL ou 150 mL contiennent

respectivement l'équivalent de 250 mg, 500 mg et 750 mg de lévofloxacine (5 mg/mL) diluée dans du dextrose à 5 % (D₅W).

Avant d'administrer ce produit pour usage parentéral, vérifiez si la solution est limpide et si sa couleur a changé. Assurez-vous qu'elle ne contienne ni précipité ni particules en suspension, et que le contenant ne fuie pas. Les solutions contenant des particules visibles ne doivent pas être utilisées.

Étant donné que les sacs souples de LÉVOFLOXACINE INJECTABLE prémélangée sont à usage unique, toute portion inutilisée doit être jetée.

Puisqu'on ne dispose que de renseignements limités concernant la compatibilité de la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE avec d'autres solutions intraveineuses, **on ne doit ni ajouter d'additifs au soluté ou d'autres médicaments dans le sac souple renfermant la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE, ni administrer de tels produits dans la même tubulure intraveineuse.** Si la même tubulure de perfusion est utilisée pour l'administration séquentielle de plusieurs médicaments, ladite tubulure doit être purgée avant et après l'administration de la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE, avec une solution compatible avec cet antibactérien comme avec tous les autres agents administrés dans cette tubulure.

Mode d'emploi des sacs souples de LÉVOFLOXACINE INJECTABLE prémélangée

Ouverture de la boîte

1. Déchirez l'emballage externe en partant de l'encoche et retirez le contenant.
2. Pressez le sac fermement, afin de vérifier l'absence de petites fuites. En cas contraire, ou si le sceau n'est pas intact, la solution doit être jetée, car sa stérilité peut être compromise.
3. N'utilisez pas la solution si elle est trouble ou si elle contient un précipité.
4. Employez de l'équipement stérile.
5. **AVERTISSEMENT : Ne pas raccorder de contenants souples en série**, sans quoi il pourrait y avoir risque d'embolie gazeuse causée par l'aspiration d'air résiduel provenant du sac primaire avant la fin de l'administration du liquide contenu dans le sac secondaire.

Préparation pour l'administration

1. Fermez le presse-tube du nécessaire à perfusion.
2. Retirez le capuchon protecteur à la base du sac.
3. Insérez la fiche perforante dans l'ouverture du sac en effectuant un mouvement de rotation, jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée.
À NOTER : Voir les directives complètes du fabricant.
4. Accrochez le sac à la potence.
5. Comprimez la chambre compte-gouttes jusqu'à ce que le niveau de LÉVOFLOXACINE INJECTABLE prémélangée soit adéquat.
6. Ouvrez le presse-tube et laissez le liquide s'écouler jusqu'à ce que toutes les bulles d'air disparaissent. Refermez ensuite le presse-tube.
7. Réglez le débit de la perfusion à l'aide du presse-tube.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer sans tarder avec le centre antipoison sa région.

En cas de surdosage aigu, on peut administrer du charbon activé, afin de favoriser l'élimination du médicament non absorbé. On recommande d'administrer des mesures de soutien général. Placer le patient en observation et surveillance électrocardiographique (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIQUE CLINIQUE**, Pharmacodynamie, Études sur les effets de la lévofloxacinine sur l'intervalle QT et l'intervalle QTc (corrigé)). Le traitement doit viser à soutenir les fonctions vitales du patient. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne sont pas efficaces pour éliminer la lévofloxacinine.

Le risque d'intoxication aiguë causée par la lévofloxacinine est faible. Les signes cliniques suivants ont été observés chez des souris, des rats, des chiens et des singes ayant reçu une dose unique élevée de lévofloxacinine : ataxie, ptosis, diminution de l'activité locomotrice, dyspnée, prostration, tremblements et convulsions. L'administration de doses supérieures à 1500 mg/kg par voie orale et supérieures à 250 mg/kg par voie intraveineuse a causé une importante mortalité chez les rongeurs.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La lévofloxacinine est un antibactérien de synthèse à large spectre d'action, qui s'administre par voie orale ou intraveineuse.

La lévofloxacinine est l'isomère lévogyre de l'ofloxacinine, quinolone antibactérienne racémique. L'activité antibactérienne de l'ofloxacinine réside principalement dans l'isomère lévogyre. La lévofloxacinine et les autres quinolones antibactériennes agissent en inhibant la topoisomérase II (ADN gyrase) et la topoisomérase IV, enzymes essentielles au contrôle de la topologie de l'ADN et vitales pour la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de cet acide nucléique.

La structure chimique et le mode d'action des fluoroquinolones, lévofloxacinine comprise, diffèrent de celles des autres classes d'agents antimicrobiens telles que les bêta-lactamines, les aminosides et les macrolides. Par conséquent, les microorganismes qui résistent aux autres classes d'agents antimicrobiens peuvent se révéler sensibles aux fluoroquinolones. Par exemple, la production de bêta-lactamase et la modification des protéines qui lient les pénicillines n'ont aucune influence sur l'activité de la lévofloxacinine. Réciproquement, les microorganismes résistants aux fluoroquinolones peuvent être sensibles à d'autres classes d'antibiotiques.

Pharmacodynamie

Études sur les effets de la lévofloxacine sur l'intervalle QT et l'intervalle QTc (corrigé)

Deux études ont été menées afin d'évaluer spécifiquement l'effet de la lévofloxacine sur l'intervalle QT et l'intervalle QTc (corrigé) chez des volontaires adultes en bonne santé. Dans une étude sur l'effet de doses croissantes (n = 48) — dans laquelle on a mesuré la différence entre l'intervalle QTc initial (calculé comme étant la moyenne des intervalles mesurés 24, 20, 16 heures et immédiatement avant le traitement) et l'intervalle QTc moyen après administration du médicament (calculé d'après les mesures prises toutes les demi-heures pendant 2 heures et 4, 8, 12 et 24 heures après le traitement) — l'effet de l'administration de doses uniques de 500 mg, 1000 mg et 1500 mg de lévofloxacine sur l'intervalle QTc moyen (Bazett) a été de -1,84, 1,55 et 6,40 ms respectivement. Dans une étude visant à comparer l'effet de trois agents antimicrobiens (n = 48) — dans laquelle on mesurait la différence entre l'intervalle QTc initial (calculé comme étant la moyenne des intervalles mesurés 24, 20, 16 heures et immédiatement avant le traitement) et l'intervalle QTc moyen après administration du médicament (calculé d'après les mesures prises toutes les demi-heures pendant 4 heures et 8, 12 et 24 heures après le traitement) — l'effet sur l'intervalle QTc moyen correspondait à une augmentation de 3,58 ms après administration d'une dose de 1000 mg de lévofloxacine. À la C_{max} , l'augmentation moyenne par rapport à l'intervalle QTc initial était, dans chacune de ces études, de 7,82 ms et de 5,82 ms après une dose unique de 1000 mg. Aucun effet par rapport au placebo n'a été décelé aux doses étudiées dans ces études. La portée clinique des résultats de ces études n'est pas connue (voir **Partie II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**, Pharmacologie humaine, **Études sur les effets de la lévofloxacine sur l'intervalle QT et l'intervalle QTc (corrigé)**).

Pharmacocinétique

Le tableau 1.5 résume les paramètres de pharmacocinétique moyens (\pm ÉT) de la lévofloxacine administrée en dose unique ou à l'état d'équilibre, après administration par voies orale (p.o.) ou intraveineuse (i.v.).

Tableau 1.5. Sommaire des paramètres pharmacocinétique (moyenne ± ÉT)

Schéma posologique	N	C _{max} (mcg/mL)	t _{max} (h)	ASC ^j (mcg•h/mL)	Cl/F (mL/min)	Vd/F (L)	t _{1/2} (h)	Cl _r (mL/min)
Dose unique								
250 mg p.o. ^a	15	2,8 ± 0,4	1,6 ± 1,0	27,2 ± 3,9	156 ± 20	ND	7,3 ± 0,9	142 ± 21
500 mg p.o. ^{a*}	23	5,1 ± 0,8	1,3 ± 0,6	47,9 ± 6,8	178 ± 28	ND	6,3 ± 0,6	103 ± 30
500 mg i.v. ^a	23	6,2 ± 1,0	1,0 ± 0,1	48,3 ± 5,4	175 ± 20	90 ± 11	6,4 ± 0,7	112 ± 25
750 mg p.o. ^{cc}	10	7,1 ± 1,4	1,9 ± 0,7	82,2 ± 14,3	157 ± 28	90 ± 14	7,7 ± 1,3	118 ± 28
750 mg i.v. ^c	4	7,99 ± 1,2 ^b	ND	74,4 ± 8,0	170 ± 19	97,0 ± 14,8	7,5 ± 1,9	ND
Doses multiples								
500 mg q24h p.o. ^a	10	5,7 ± 1,4	1,1 ± 0,4	47,5 ± 6,7 ^x	175 ± 25	102 ± 22	7,6 ± 1,6	116 ± 31
500 mg q24h i.v. ^a	10	6,4 ± 0,8	ND	54,6 ± 11,1 ^x	158 ± 29	91 ± 12	7,0 ± 0,8	99 ± 28
500 mg ou 250 mg q24h i.v. patients présentant une infection bactérienne ^d	272	8,7 ± 4,0 ⁱ	ND	72,5 ± 51,2 ^{i,x}	154 ± 72	111 ± 58	ND	ND
750 mg q24h p.o. ^{cc}	10	8,6 ± 1,9	1,4 ± 0,5	90,7 ± 17,6	143 ± 29	100 ± 16	8,8 ± 1,5	116 ± 28
750 mg q24h i.v. ^c	4	7,92 ± 0,91 ^b	ND	72,5 ± 0,8 ^x	172 ± 2	111 ± 12	8,1 ± 2,1	ND
500 mg p.o. dose unique, effet du sexe et de l'âge								
hommes ^e	12	5,5 ± 1,1	1,2 ± 0,4	54,4 ± 18,9	166 ± 44	89 ± 13	7,5 ± 2,1	126 ± 38
femmes ^f	12	7,0 ± 1,6	1,7 ± 0,5	67,7 ± 24,2	136 ± 44	62 ± 16	6,1 ± 0,8	106 ± 40
jeunes ^g	12	5,5 ± 1,0	1,5 ± 0,6	47,5 ± 9,8	182 ± 35	83 ± 18	6,0 ± 0,9	140 ± 33
personnes âgées ^h	12	7,0 ± 1,6	1,4 ± 0,5	74,7 ± 23,3	121 ± 33	67 ± 19	7,6 ± 2,0	91 ± 29
500 mg p.o. dose unique, insuffisants rénaux								
Cl _{cr} 50 – 80 mL/min	3	7,5 ± 1,8	1,5 ± 0,5	95,6 ± 11,8	88 ± 10	ND	9,1 ± 0,9	57 ± 8

Schéma posologique	N	C _{max} (mcg/mL)	t _{max} (h)	ASC ^j (mcg•h/mL)	Cl/F (mL/min)	Vd/F (L)	t _{1/2} (h)	Cl _r (mL/min)
Cl _{cr} 20 – 49 mL/min	8	7,1 ± 3,1	2,1 ± 1,3	182,1 ± 62,6	51 ± 19	ND	27 ± 10	26 ± 13
Cl _{cr} < 20 mL/min	6	8,2 ± 2,6	1,1 ± 1,0	263,5 ± 72,5	33 ± 8	ND	35 ± 5	13 ± 3
Hémodialyse	4	5,7 ± 1,0	2,8 ± 2,2	ND	ND	ND	76 ± 42	ND
DPCA	4	6,9 ± 2,3	1,4 ± 1,1	ND	ND	ND	51 ± 24	ND
750 mg i.v., dose unique et doses multiples, patients souffrant d'insuffisance rénale								
Dose unique – Cl _{Cr} 50-80 mL/min ^k	8	13,3 ± 3,6	ND	128 ± 37	104 ± 25	62,7 ± 15,1	7,5 ± 1,5	ND
Doses multiples q24h – Cl _{Cr} 50-80 mL/min ^k	8	14,3 ± 3,2	ND	145 ± 36	103 ± 20	64,2 ± 16,9	7,8 ± 2,0	ND

a Hommes de 18 à 53 ans en bonne santé.

b Perfusion de doses de 250 mg et 500 mg pendant 60 minutes et de 750 mg pendant 90 minutes.

c Hommes de 32 à 46 ans en bonne santé.

cc Hommes de 19 à 51 ans en bonne santé.

d Comprenant 500 mg q48h chez 8 patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} : 20 – 50 mL/min) et d'infection des voies respiratoires ou de la peau.

e Hommes de 22 à 75 ans en bonne santé.

f Femmes de 18 à 80 ans en bonne santé.

g Hommes et femmes de 18 à 36 ans en bonne santé.

h Hommes et femmes de 66 à 80 ans en bonne santé.

i Valeurs à doses normalisées (à 500 mg), estimées par modélisation pharmacocinétique des populations.

j ASC_{0,∞}, sauf indication contraire.

k Hommes et femmes de 34 à 54 ans.

x ASC_{0-24h}.

* Biodisponibilité absolue : F = 0,99 ± 0,08 dans le cas des comprimés de 500 mg; F = 0,99 ± 0,06 dans le cas des comprimés de 750 mg.

ND = Non déterminé.

Absorption

Voie orale

La lévofloxacine est absorbée rapidement et presque totalement après administration par voie orale. En effet, il faut généralement de 1 à 2 heures pour que les concentrations plasmatiques atteignent leur maximum et, ce qui montre bien que l'absorption est complète, la biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg ou de 750 mg est d'environ 99 % dans les deux cas. La pharmacocinétique de la lévofloxacine est linéaire et donc prévisible après administration de doses unique ou multiples par voie orale. L'état d'équilibre est atteint en moins de 48 heures après administration d'une dose de 500 mg ou de 750 mg une fois par jour. Les concentrations plasmatiques maximale et minimale obtenues après administration par voie orale de doses unquotidiennes multiples sont d'environ 5,7 mcg/mL et 0,5 mcg/mL pour la dose de 500 mg, et de 8,6 mcg/mL et 1,1 mcg/mL pour la dose de 750 mg.

La nourriture n'a pas d'effet clinique important sur le degré d'absorption de la lévofloxacine. La prise concomitante d'aliments retarde d'environ une heure l'atteinte de la concentration plasmatique de pointe, laquelle subit une légère diminution, soit d'environ 14 %. On peut donc administrer la lévofloxacine indépendamment des repas.

Voie I.V.

La concentration plasmatique maximale moyenne obtenue après l'administration d'une dose intraveineuse unique à des volontaires sains s'est élevée à 6,2 mcg/mL avec une perfusion de 500 mg sur 60 minutes et à 7,99 mcg/mL dans le cas d'une perfusion de 750 mg sur 90 minutes. La pharmacocinétique de la lévofloxacine est linéaire et donc prévisible après administration d'une dose unique ou de doses multiples par voie intraveineuse. L'état d'équilibre est atteint en moins de 48 heures après administration d'une dose de 500 mg ou de 750 mg une fois par jour. Les concentrations plasmatiques maximale et minimale obtenues après administration par voie intraveineuse de doses unquotidiennes multiples sont d'environ 6,4 mcg/mL et 0,6 mcg/mL pour la dose de 500 mg, et de 7,92 mcg/mL et 0,85 mcg/mL pour la dose de 750 mg.

À doses égales (mg/mg), le profil de concentrations plasmatiques observé après administration de la lévofloxacine par voie i.v. est semblable et comparable, du point de vue de l'exposition (ASC), à celui observé après administration des comprimés. On peut donc considérer que les voies orale et i.v. sont interchangeables (voir la figure 1).

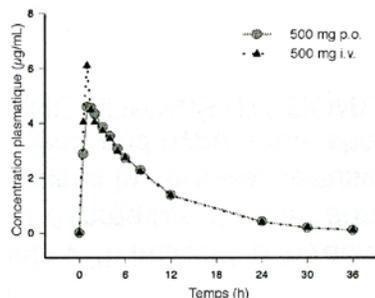


Figure 1. Concentration plasmatique moyenne de la lévofloxacine en fonction du temps

Distribution

Le volume de distribution moyen de la lévofloxacine se situe généralement entre 74 et 122 L après administration de doses unique ou multiples de 500 mg ou 750 mg, ce qui indique que le médicament se distribue abondamment dans les tissus. Les concentrations maximales observées dans la peau (11,7 mcg/g pour la dose de 750 mg) et dans le liquide des phlyctènes (4,33 mcg/g pour la dose de 500 mg) sont atteintes environ 3 à 4 heures après l'administration du médicament. Le rapport entre l'ASC observée d'après les concentrations tissulaires cutanées et l'ASC dérivée des concentrations plasmatiques après administration orale de doses multiples de 750 mg à des sujets en bonne santé est de 2:1. Dans le cas de l'ASC dérivée de la concentration dans le liquide des phlyctènes, ce rapport est d'environ 1:1 après administration, toujours à des sujets en bonne santé, de doses orales multiples de 500 mg. La lévofloxacine pénètre également dans le tissu pulmonaire, où elle se concentre environ 2 à 5 fois plus que dans le plasma, les taux allant d'environ 2,4 à 11,3 mcg/g au cours des 24 heures suivant l'administration d'une dose unique de 500 mg par voie orale.

Indépendante de la concentration, la liaison de la lévofloxacine aux protéines sériques s'est échelonnée de 24 % à 38 % chez toutes les espèces étudiées.

Métabolisme

La stéréochimie de la lévofloxacine est stable dans le plasma et l'urine, aussi ce médicament ne subit-il pas d'inversion de configuration en D-ofloxacine, l'énantiomère dextrogyre de ce composé. Peu métabolisée chez l'homme, la lévofloxacine est excrétée à peu près telle quelle dans l'urine, où on la retrouve à 87 % en moins de 48 heures.

Excrétion

La lévofloxacine est principalement éliminée par voie urinaire chez l'homme, le médicament étant par ailleurs excrété tel quel. Après administration de doses unique ou multiples par voies orale ou intraveineuse, la demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne de la lévofloxacine est d'environ 6 à 8 heures.

Populations et états particuliers

Pédiatrie

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

Gériatrie

La pharmacocinétique de la lévofloxacine ne varie pas énormément entre les sujets jeunes et les personnes âgées si l'on tient compte de la clairance de la créatinine observée chez chacune de ces populations. Il semble que le vieillissement n'ait pas d'incidence sur l'absorption du médicament, aussi n'y a-t-il pas lieu d'ajuster la posologie uniquement en fonction de l'âge.

Sexe

La pharmacocinétique de la lévofloxacine ne varie pas énormément entre les hommes et les femmes si l'on tient compte de la clairance de la créatinine observée chez chacune de ces populations. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du sexe seulement.

Race

D'après une analyse de covariance effectuée sur les données de 72 sujets, la race n'a pas d'incidence sur la clairance corporelle totale et le volume de distribution apparents de la lévofloxacine.

Insuffisance hépatique

Aucune étude sur la pharmacocinétique de la lévofloxacine n'a été menée chez les insuffisants hépatiques. Toutefois, comme la lévofloxacine est peu métabolisée, l'insuffisance hépatique ne devrait pas en modifier la pharmacocinétique.

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques observés après administration de doses orales ou intraveineuses de lévofloxacine chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine ≤ 80 mL/min) sont présentés dans le tableau 1.5. Chez ces patients, la clairance de la lévofloxacine est plus faible et la demi-vie d'élimination, plus longue. Il peut donc être nécessaire d'ajuster la posologie de la lévofloxacine, afin d'éviter une accumulation du médicament.

On recommande de réduire la dose en fonction du degré de l'insuffisance. Les recommandations cliniques reposent sur une modélisation pharmacocinétique de données recueillies dans le cadre d'une étude clinique sur l'innocuité et sur la pharmacocinétique de la lévofloxacine chez des insuffisants rénaux ayant été traités par administration orale d'une dose unique de 500 mg (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale**).

Ni l'hémodialyse, ni la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ne sont efficaces pour éliminer la lévofloxacine de l'organisme, ce qui indique qu'il n'est pas nécessaire d'administrer de doses supplémentaires après une hémodialyse ou une DPCA.

Infections bactériennes

La pharmacocinétique de la lévofloxacine observée chez les patients présentant une infection bactérienne extrahospitalière est semblable à celle que l'on observe chez les sujets en bonne santé.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Comprimés

Les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN doivent être conservés entre 15 °C et 30 °C dans un contenant hermétique.

Solution injectable

Conservée dans les conditions recommandées, la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE est stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

La LÉVOFLOXACINE INJECTABLE doit être conservée entre 2 °C et 30 °C; toutefois, le produit ne sera pas altéré par une exposition à une température atteignant 40 °C, à condition que celle-ci soit brève. Évitez d'exposer ce produit à une chaleur excessive et protégez-le du gel et de la lumière. Conserver dans son suremballage protecteur et utiliser dès le retrait.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés

TEVA-LEVOFLOXACIN est offert sous forme de comprimés pelliculés dont la teneur correspond à la forme anhydre. Chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants :

250 mg : AD&C bleu n° 2, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polysorbate 80, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

500 mg : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polydextrose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et triacétate de glycérol.

750 mg : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

Les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN à 250 mg sont pelliculés, de couleur rouge brique et de forme rectangulaire modifiée, et portent l'inscription gravée « N » sur un côté et « 250 » sur l'autre côté. Flacons de 100 comprimés.

Les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN à 500 mg sont pelliculés, de couleur pêche et de forme rectangulaire modifiée, et portent l'inscription gravée « N » sur un côté et « 500 » sur l'autre côté. Flacons de 100 comprimés.

Les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN à 750 mg sont pelliculés, de couleur blanche ou blanc cassé et de forme rectangulaire modifiée, et portent l'inscription gravée « N » sur un côté et « 750 » sur l'autre côté. Flacons de 50 et 100 comprimés.

Solution injectable

Un millilitre de solution injectable stérile apyrétogène prémélangée contient 5 mg de lévofloxacine dans du dextrose à 5 % (D₅W). Prête à l'emploi, la solution ne contient aucun agent de conservation, mais de l'acide chlorhydrique a pu y être ajouté pour en ajuster le pH, qui se situe entre 3,8 et 5,8.

Sacs souples faits d'un film multicouches à base de copolymères séquencés polyoléfine/styrène-éthylène-butylène (SEB).

La LÉVOFLOXACINE INJECTABLE est offerte en contenants unidoses flexibles renfermant une solution de lévofloxacine prête à l'emploi, prémélangée dans du dextrose à 5 % (D₅W). Les formats sont les suivants :

- sacs de 100 mL contenant 50 ou 100 mL de solution prémélangée
- sacs de 200 mL contenant 150 mL de solution prémélangée

IL N'EST PAS NÉCESSAIRE DE DILUER CES PRÉPARATIONS D'AVANTAGE. Par conséquent, les solutions prémélangées de 50 mL, 100 mL ou 150 mL contiennent

respectivement l'équivalent de 250 mg, 500 mg et 750 mg de lévofloxacine (5 mg/mL) diluée dans du dextrose à 5 % (D₅W).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

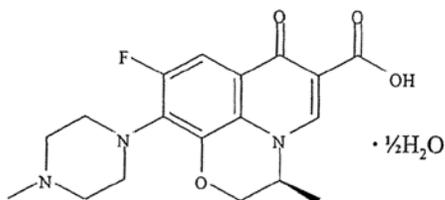
Dénomination commune : Lévofoxacine semi-hydratée

Dénomination systématique : 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 : 370,4 g/mol

Formule structurale :



Propriétés

physicochimiques : La lévofoxacine semi-hydratée se présente sous forme de poudre cristalline blanc cassé ou jaunâtre dont le point de fusion est de 234 °C. Ses pK_a sont de 6,09 pour le pK_{a1} et de 8,31 pour le pK_{a2}. Dans l'intestin grêle, la molécule de lévofoxacine existe sous forme de zwitterion. La lévofoxacine peut former des complexes de coordination stables avec plusieurs ions métalliques. *In vitro*, le potentiel de chélation suit l'ordre suivant : Al³⁺ > Cu²⁺ > Zn²⁺ > Mg²⁺ > Ca²⁺.

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente les paramètres pharmacocinétiques mesurés au cours d'une étude comparative bilatérale sur l'administration d'une dose unique de deux types de comprimés de 500 mg de lévofloxacine — TEVA-LEVOFLOXACIN et LEVAQUIN[®] — à 30 sujets à jeun de sexe masculin.

<p>Lévofloxacine (1 × 500 mg) D'après la mesure des données</p> <p>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>
--

Paramètre	Teva-Levofloxacin*	Levaquin [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	40428,67 40837,33 (15,6)	38978,13 39372,68 (15,8)	103,7	101,0 - 106,5
ASC _I (ng•h/mL)	41201,63 41649,59 (16,2)	39692,64 40114,58 (16,2)	103,8	---
C _{MAX} (ng•h/mL)	4297,91 4363,67 (20,5)	3971,71 4035,32 (18,9)	108,2	102,5 - 114,2
t _{MAX} ² (h)	1,48 (47,3)	1,51 (60,1)		
t _{1/2} ² (h)	8,24 (11,5)	8,45 (10,5)		

* Comprimés Teva-Levofloxacin à 500 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

† Comprimés Levaquin[®] à 500 mg (Janssen-Ortho Inc., Canada)

² Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Sinusite aiguë

Démographie des études et méthodologie

Tableau 2.1 - Démographie des essais cliniques sur le traitement de la sinusite aiguë

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets ^a	Âge moyen (Extrêmes)	Sexe Hommes/Femmes
CAPSS-232	Double insu, répartition aléatoire, prospective, multicentrique	lévofloxacine 750 mg p.o. une fois par jour pendant 5 jours	n = 389 ^b	41,7 (18-86)	152/237
		lévofloxacine 500 mg p.o. une fois par jour pendant 10 jours	n = 391 ^b	42,2 (18-85)	173/218
M92-040	Répartition aléatoire, ouverte, agent de comparaison actif	lévofloxacine 500 mg p.o. une fois par jour pendant 10 à 14 jours	n = 306	39,2 (18-85)	115/191
		amoxicilline 500 mg p.o. /clavulanate, 125 mg p.o. 3 fois par jour pendant 10 à 14 jours	n = 309	38,6 (18-84)	110/199
N93-006	Ouverte, sans agent de comparaison	lévofloxacine 500 mg p.o. une fois par jour pendant 10 à 14 jours	n = 329	41,6 (18-89)	137/192

^a Sujets admis et répartis aléatoirement dans les groupes de traitement.

^b 780 consultants externes adultes souffrant de symptômes cliniques et radiologiques de sinusite maxillaire aiguë (population en ITT).

Résultats des études

Traitement de 5 jours

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

Points d'aboutissement	Lévofloxacine n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)	IC ₉₅ % ^c
Taux de succès clinique ^{a,b}	81/90 (90,0) (45,6 % guérison; 44,4 % amélioration)	89/95 (93,7) (55,8 % guérison; 37,9 % amélioration)	(-4,8; 12,1)
Taux d'éradication microbiologique ^d	140/152 (92,1)	133/149 (89,3)	(-9,7; 4,1)

^a 17 à 22 jours après l'administration de la première dose de l'agent à l'étude (7 à 12 jours après la dernière dose dans le groupe sous 500 mg, 12 à 17 jours après la dernière dose dans le groupe sous 750 mg) aux sujets microbiologiquement évaluable (sous-groupe de 462 patients ayant fourni un échantillon par ponction des sinus).

^b Comprend deux types de réponse clinique : complète (guérison) ou partielle (amélioration) des signes et symptômes, jugée telle, que l'antibiothérapie n'était plus nécessaire.

^c IC₉₅ % bilatéral (avec correction de la continuité) autour de la différence entre les taux de réponse.

^d Population microbiologiquement évaluable.

Tableau 2.3 - Taux de succès clinique^a observé dans la population microbiologiquement évaluable^b (CAPSS-232)

Agent pathogène	Lévoﬂoxacine 750 mg x 5 jours n/N (%)		Agent de comparaison 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)

^aLe succès microbiologique étant supposé basé sur le taux de succès clinique, le taux d'éradication est le même que le taux de succès clinique pour les trois agents pathogènes.

^bSous-groupe de 462 patients ayant fourni un échantillon par ponction des sinus.

Traitement de 10 à 14 jours

Tableau 2.4 – Taux de succès clinique^a dans les études pivots sur le traitement de la sinusite aiguë – Sujets cliniquement évaluable

Étude	Lévoﬂoxacine n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)	IC ₉₅ %
M92-040	236/267 (88,4)	234/268 (87,3)	(-6,8; 4,6)
N93-006	265/300 (88,3)	N/A	N/A

^aguérison + amélioration

Tableau 2.5 – Éradication microbiologique dans les études pivots sur le traitement de la sinusite aiguë – Sujets microbiologiquement évaluable

Étude	Lévoﬂoxacine n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)	IC ₉₅ %
M92-040	s.o.	s.o.	s.o.
N93-006	127/138 (92,0)	s.o.	s.o.

Tableau 2.6 – Éradication microbiologique selon l'agent pathogène dans la population microbiologiquement évaluable (N93-006)

Agent pathogène	Lévoﬂoxacine n/N (%)
<i>Haemophilus 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 extrahospitalière

Démographie des études et méthodologie

Tableau 2.7 – Démographie des essais cliniques sur le traitement de la pneumonie extrahospitalière

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets ^a	Âge moyen (Extrêmes)	Sexe Hommes/Femmes
CAPSS-150	Double insu, répartition aléatoire, prospective, multicentrique	lévofloxacine 750 mg p.o. ou i.v. une fois par jour pendant 5 jours	n = 256 ^b	53,1 (18-86)	148/108
		lévofloxacine 500 mg p.o. ou i.v. une fois par jour pendant 10 jours	n = 272 ^b	55,3 (18-89)	162/110
K90-071	Ouverte, répartition aléatoire, agent de comparaison actif	lévofloxacine 488 mg p.o. ou 500 mg i.v., une fois par jour pendant 7 à 14 jours	n = 295	49,0 (18-87)	162/133
		céfuroxime axétil 500 mg p.o. deux fois par jour ou ceftriaxone sodique 1 à 2 g i.v. une fois par jour ou en doses fractionnées égales administrées 2 fois par jour pendant 7 à 14 jours	n = 295	50,3 (18-96)	163/132
M92-075	Ouverte, sans agent de comparaison actif	lévofloxacine 500 mg p.o. ou i.v. une fois par jour pendant 7 à 14 jours	n = 264	51,9 (18-93)	146/118

^a Sujets admis et répartis aléatoirement dans les groupes de traitement.

^b 528 consultants externes ou malades hospitalisés adultes souffrant de symptômes cliniques et radiologiques modérés ou graves de pneumonie extrahospitalière.

Résultats des études

Traitement de 5 jours

Tableau 2.8 – Résultats de l'étude CAPSS-150 sur le traitement de la pneumonie extrahospitalière

Points d'aboutissement	lévofloxacine 750 mg une fois par jour pendant 5 jours n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)	IC ₉₅ % ^c
Taux de succès clinique ^{a,b}	183/198 (92,4)	175/192 (91,1)	(-7,0; 4,4)
Taux d'éradication microbiologique ^d	96/103 (93,2)	85/92 (92,4)	(-8,6; 7,0)

^a 7-14 jours après l'administration de la dernière dose de l'agent à l'étude aux sujets cliniquement évaluables.

^b Comprend deux types de réponses cliniques, soit guérison et amélioration.

^c IC₉₅ % bilatéral (avec correction de la continuité) autour de la différence entre les taux de réponse.

^d 7-14 jours après l'administration de la dernière dose de l'agent à l'étude aux sujets microbiologiquement évaluables.

La proportion de patients souffrant toujours de pneumonie 31 à 38 jours après leur admission à l'étude était, dans la population cliniquement évaluable, de 7 cas sur 151 sujets ayant reçu 750 mg de lévofloxacine et de 2 cas sur 147 sujets ayant reçu 500 mg. Étant donné le petit nombre de patients observés, il n'est pas possible de déterminer si cette proportion est statistiquement significative.

Tableau 2.9 – Taux d'éradication microbiologique par agent pathogène chez la population microbiologiquement évaluable (traitement de 5 jours)

Agent pathogène	Lévofloxacine, 750 mg n/N (%)
<i>S. pneumoniae</i> sensible à la pénicilline	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)

Traitement de 7 à 14 jours

Dans trois études cliniques nord-américaines, sur 655 patients traités par lévofloxacine en raison de pneumonie extrahospitalière, 45 cas évaluable sur les plans clinique et microbiologique ont été définis comme étant graves selon les critères de l'étude et ceux de l'*American Thoracic Society* (American Thoracic Society, 1993). Le taux de succès clinique (guérison et amélioration de l'état de santé) chez ces 45 sujets a été de 98 %. Les données sur le traitement de la pneumonie extrahospitalière grave causée par *Legionella* se limitent à un seul patient.

Les données sur le traitement de la pneumonie extrahospitalière causée par des souches pénicillino-résistantes de *S. pneumoniae* se limitent à 12 patients évaluable tirés d'une base de données d'études cliniques combinées. Quatre de ces cas étaient considérés comme graves et tous (c.-à-d. les 12) ont connu un succès clinique (voir **MICROBIOLOGIE**).

Les tableaux suivants présentent les résultats des deux études pivots sur le traitement de la pneumonie extrahospitalière (traitement de 7 à 14 jours).

Tableau 2.10 – Succès clinique^a obtenu dans les études pivots sur le traitement de la pneumonie extrahospitalière – Sujets cliniquement évaluable

Étude	Lévofloxacine n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)	IC ₉₅ %
K90-071	218/226 (96,5)	208/230 (90,4)	(-10,7; -1,3)
M92-075	222/234 (94,9)	s.o.	s.o.

^a guérison + amélioration

Tableau 2.11 – Éradication microbiologique dans les études pivots sur le traitement de la pneumonie extrahospitalière – Sujets microbiologiquement évaluable

Étude	Lévofloxacine n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)	IC ₉₅ %
K90-071	126/128 (98,4)	126/144 (87,5)	(-17,1; -4,7)
M92-075	155/163 (95,1)	s.o.	s.o.

Tableau 2.12 – Taux d'éradication microbiologique par agent pathogène chez la population microbiologiquement évaluable (K90-071)

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Agent de comparaison 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 pneumonia</i>	3/3 (100,0)	8/8 (100,0)

Tableau 2.13 – Taux d'éradication microbiologique par agent pathogène chez 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 pneumonia</i>	7/7 (100,0)
<i>Legionella pneumophila</i>	4/5 (80,0)

Exacerbation aiguë de la bronchite chronique d'origine bactérienne

Démographie des études et méthodologie

Tableau 2.14 – Démographie des essais cliniques sur le traitement de l'exacerbation aiguë de la bronchite chronique d'origine bactérienne

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets ^a	Âge moyen (Extrêmes)	Sexe Hommes/Femmes
CAPSS-197	Multicentrique, répartition aléatoire, insu, non infériorité	lévofloxacine 750 mg p.o. une fois par jour pendant 5 jours	n = 187 ^b	58 (18-91)	93/94
		amoxicilline 875 mg p.o. /clavulanate 125 mg p.o. deux fois par jour pendant 10 jours	n = 182 ^b	59 (20-85)	88/94
K90-070	Ouverte, répartition aléatoire, agent de comparaison actif	lévofloxacine 488 mg p.o. une fois par jour pendant 5 à 7 jours	n = 187	59,8 (21-89)	107/80
		céfaclor 250 mg p.o. trois fois par jour pendant 7 à 10 jours	n = 186	61,2 (19-89)	108/78
M92-024	Ouverte, répartition aléatoire, agent de comparaison actif	lévofloxacine 500 mg p.o. une fois par jour pendant 5 à 7 jours	n = 248	51,7 (81-97)	124/124
		céfuroxime axétil 250 mg p.o. deux fois par jour pendant 10 jours	n = 244	53,1 (18-87)	140/104

^a Sujets admis et répartis aléatoirement dans les groupes de traitement.

^b Population en intention de traitement. Les sujets se caractérisaient par un VEMS < 50 % de la valeur prévue ou par un VEMS se situant entre 50 % et 65 % de la valeur prévue, par la survenue de ≥ 4 exacerbations au cours des 12 mois précédant l'étude et/ou par la présence d'une comorbidité importante. La moitié environ (48,2 %) des sujets étaient fumeurs au moment de l'étude et consommaient en moyenne 42,4 paquets de cigarettes par an.

Résultats des études

Traitement de 5 jours

Tableau 2.15 – Résultats de l'étude CAPSS-197 sur le traitement de l'exacerbation aiguë de la bronchite chronique d'origine bactérienne

Points d'aboutissement	Lévofoxacine 750 mg une fois par jour pendant 5 jours n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)	Différence ^c	IC ₉₅ % ^d
Taux de succès clinique ^a	Succès ^b : 95/120 (79,2) Échec : 25/120 (20,8)	Succès ^b : 103/126 (81,7) Échec : 23/126 (18,3)	2,6	(-7,8; 12,9)
Taux d'éradication microbiologique ^e	70/86 (81,4)	71/89 (79,8)	-1,6	(-13,9; 10,7)

^a 17 à 26 après l'administration de la première dose de l'agent à l'étude aux sujets cliniquement évaluables.

^b Comprend deux types de réponses cliniques, soit guérison et amélioration.

^c Différence entre les taux de succès.

^d IC₉₅ % bilatéral (avec correction de la continuité) autour de la différence entre les taux de succès clinique (amoxicilline/clavulanate moins lévofoxacine).

^e Population microbiologiquement évaluable.

Tableau 2.16 - Taux d'éradication microbiologique par agent pathogène chez la population microbiologiquement évaluable

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Agent de comparaison 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)

Traitement de 7 jours

Tableau 2.17 – Succès clinique^a obtenu dans les études pivots sur le traitement de l'exacerbation aiguë de la bronchite chronique d'origine bactérienne – Sujets cliniquement évaluables

Étude	Lévofoxacine n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)	IC ₉₅ %
K90-070	141/154 (91,6%)	142/155 (91,6)	(-6,5, 6,6)
M92-024	210/222 (94,6%)	212/229 (92,6%)	(-6,8, 2,7)

^a guérison + amélioration

Tableau 2.18 – Éradication microbiologique dans les études pivots sur le traitement de l'exacerbation aiguë de la bronchite chronique d'origine bactérienne – Sujets microbiologiquement évaluables

Étude	Lévofoxacine	Agent de comparaison	IC ₉₅ %
-------	--------------	----------------------	--------------------

	n/N (%)	n/N (%)	
K90-070	97/103 (94,2)	77/89 (86,5)	(-16,6; 1,3)
M92-024	129/134 (96,3)	137/147 (93,2)	(-8,6; 2,5)

Tableau 2.19 – Taux d'éradication microbiologique par agent pathogène chez la population microbiologiquement évaluable (K90-070)

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Agent de comparaison 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 par agent pathogène chez la population microbiologiquement évaluable (M92-024)

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Agent de comparaison 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

Démographie des études et méthodologie

Tableau 2.21 – Démographie des essais cliniques sur le traitement de la pneumonie nosocomiale

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets ^a	Âge moyen (Extrêmes)	Sexe Hommes/Femmes
CAPSS-117	Ouverte, répartition aléatoire, agent de comparaison actif, multicentrique	lévofoxacine 750 mg i.v. une fois par jour pendant ≥ 24 heures avec passage à lévofoxacine 750 mg p.o. une fois par jour à la discrétion du responsable de l'étude (7 à 15 jours au total)	n = 220	55,8 (19-93)	161/59
		imipénem/cilastatine 0,5-1 g i.v. q6-8h pendant ≥ 3 jours avec passage à ciprofloxacine 750 mg p.o. q12h à la	n = 218	55,5 (18-93)	154/64

		discrétion du responsable de l'étude (7 à 15 jours au total)			
--	--	--	--	--	--

^a Sujets admis et répartis aléatoirement dans les groupes de traitement.

Tableau 2.22 – Résultats de l'étude CAPSS-117 sur le traitement de la pneumonie nosocomiale

Points d'aboutissement	Lévofloxacine n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)	IC ₉₅ %
Taux de succès clinique ^a	70/118 (59,3%)	70/112 (62,5%)	(-9,9; 16,2)
Taux d'éradication microbiologique ^b	62/93 (66,7%)	57/94 (60,6%)	(-20,3; 8,3)

^a Comprend deux types de réponses cliniques, soit guérison et amélioration, chez la population cliniquement évaluable.

^b Taux d'éradication microbiologique globaux par sujet chez la population microbiologiquement évaluable.

Tableau 2.23 – Taux d'éradication microbiologique par agent pathogène chez la population microbiologiquement évaluable (CAPSS-117)

Agent pathogène	Lévofloxacine n/N (%)	Agent de comparaison 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 structures cutanées

Démographie des études et méthodologie

Tableau 2.24 – Démographie des essais cliniques sur le traitement des infections non compliquées de la peau et des structures cutanées

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets ^a	Âge moyen (Extrêmes)	Sexe Hommes/Femmes
K90-075	Ouvverte, répartition aléatoire, agent de comparaison actif	lévofloxacine 488 mg p.o. une fois par jour pendant 7 à 10 jours	n = 231	42,8 (15-85)	124/107
		chlorhydrate de ciprofloxacine 500 mg p.o. deux fois par jour pendant 7 à 10 jours	n = 238	45,2 (18-88)	118/120
L91-031	Double insu, répartition aléatoire, agent de comparaison actif	lévofloxacine 500 mg p.o. une fois par jour pendant 7 jours	n = 136	43,0 (16-79)	67/69
		chlorhydrate de ciprofloxacine 500 mg p.o. deux fois par jour pendant 10 jours	n = 136	44,3 (15-81)	78/58

^a Sujets admis et répartis aléatoirement dans les groupes de traitement.

Résultats des études

Tableau 2.25 – Succès clinique^a obtenu dans les études pivots sur le traitement des infections non compliquées de la peau et des structures cutanées – Sujets cliniquement évaluables

Étude	Lévofoxacine n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)	IC ₉₅ %
K90-075	178/182 (97,8)	182/193 (94,3)	(-7,7; 0,7)
L91-031	124/129 (96,1)	116/124 (93,5)	(-8,4; 3,3)

^a guérison + amélioration

Tableau 2.26 – Éradication microbiologique dans les études pivots sur le traitement des infections non compliquées de la peau et des structures cutanées – Sujets microbiologiquement évaluables

Étude	Lévofoxacine n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)	IC ₉₅ %
K90-075	153/157 (97,5)	135/152 (88,8)	(-14,5; -2,7)
L91-031	93/100 (93,0)	87/97 (89,7)	(-11,7; 5,1)

Tableau 2.27 – Taux d'éradication microbiologique par agent pathogène chez la population microbiologiquement évaluable (K90-075)

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Agent de comparaison 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 par agent pathogène chez la population microbiologiquement évaluable (L91-031)

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Agent de comparaison 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 structures cutanées

Démographie des études et méthodologie

Tableau 2.29 – Démographie des essais cliniques sur le traitement des infections compliquées de la peau et des structures cutanées

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets ^a	Âge moyen (Extrêmes)	Sexe Hommes/Femmes
LOFBIV-SSS-040	Multicentrique, ouverte, répartition aléatoire, agent de comparaison	lévofloxacine 750 mg p.o. ou i.v. une fois par jour pendant 7 à 14 jours	n = 200	51,9 (18-90)	126/74
		ticarcilline/clavulanate 3,1 g i.v. aux 4-6 h seules ou suivies de 875 mg d'amoxicilline/clavulanate deux fois par jour (pendant 7 à 14 jours au total)	n = 199	49,8 (18-90)	117/82

^a Sujets admis et répartis aléatoirement dans les groupes de traitement.

Tableau 2.30 – Résultats de l'étude LOFBIV-SSS-040 sur le traitement des infections compliquées de la peau et des structures cutanées

Points d'aboutissement	Lévofloxacine n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)	IC ₉₅ %
Taux de succès clinique ^a	116/138 (84,1)	106/132 (80,3)	(-13,3; 5,8)
Taux d'éradication microbiologique ^b	82/98 (83,7)	70/98 (71,4)	(-24,3; -0,2)

^a Comprend deux types de réponses cliniques, soit guérison et amélioration, chez la population cliniquement évaluable.

^b Taux d'éradication microbiologique globaux par sujet chez la population microbiologiquement évaluable.

Tableau 2.31 - Taux d'éradication microbiologique par agent pathogène chez la population microbiologiquement évaluable (LOFBIV-SSS-040)

Agent pathogène	Lévofloxacine n/N (%)	Agent de comparaison 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 compliquées des voies urinaires et pyélonéphrite aiguë

Démographie des études et méthodologie

Tableau 2.32 – Démographie des essais cliniques sur le traitement des infections compliquées des voies urinaires (IVUc) et de la pyélonéphrite aiguë (PA)

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets ^a	Âge moyen (Extrêmes)	Sexe Hommes/Femmes
CAPSS-349	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu	lévofloxacine 750 mg i.v. i.v. et/ou lévofloxacine 750 mg p.o. une fois par jour pendant 5 jours	n = 537 ^b	54,0 (18-94)	207/330
		ciprofloxacine 400 mg i.v. et/ou ciprofloxacine 500 mg p.o. deux fois par jour pendant 10 jours	n = 556 ^b	54,4 (18-93)	220/336
L91-058	Double insu, répartition aléatoire, agent de comparaison actif	lévofloxacine 250 mg p.o. une fois par jour pendant 10 jours	n = 285	51,7 (18-95)	117/168
		ciprofloxacine 500 mg p.o. deux fois par jour pendant 10 jours	n = 282	49,7 (18-93)	112/170
L91-059	Ouverte, répartition aléatoire, agent de comparaison actif	lévofloxacine 250 mg p.o. une fois par jour pendant 7 à 10 jours	n = 326	62,5 (19-92)	124/202
		chlorhydrate de loméfloxacine 400 mg p.o. une fois par jour pendant 14 jours	n = 324	59,9 (18-91)	105/219

^a Sujets admis et répartis aléatoirement dans les groupes de traitement.

^b Population en intention de traitement. Ont été exclus les patients souffrant de PA compliquée par une maladie rénale sous-jacente ou par une situation particulière telle qu'obstruction complète, chirurgie, transplantation, infection concomitante ou malformation congénitale.

Résultats des études

Traitement de 5 jours

Tableau 2.33 – Succès clinique^a obtenu dans les études sur le traitement des infections compliquées des voies urinaires (IVUc) et de la pyélonéphrite aiguë (PA) – Sujets microbiologiquement évaluables

Étude	Lévofloxacine n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)	IC ₉₅ % ^b
CAPSS-349	229/265 (86,4)	213/241 (88,4)	(-3,8; 7,7)

^a Comprend les sujets guéris et ceux dont les symptômes s'étaient améliorés lors de la visite faisant suite au traitement.

^b IC₉₅ % bilatéral autour de la différence entre les taux de succès clinique (agent de comparaison moins lévofloxacine).

Tableau 2.34 - Résultats de l'étude CAPSS-349 sur le traitement des infections compliquées des voies urinaires (IVUc) et de la pyélonéphrite aiguë (PA)

Point d'aboutissement primaire	Diagnostic	lévofloxacine 750 mg une fois par jour pendant 5 jours	Agent de comparaison	Différence ^f	IC ₉₅ % ^g
Taux d'éradication microbiologique ^a	Population ITTm^{b,c}				
	Global (IVUc ou PA)	240/317 (75,7)	229/302 (75,8)	0,1	(-6,6; 6,9)
	IVUc	162/223 (72,6)	151/204 (74,0)	1,4	(-7,0; 9,8)
	PA	78/94 (83,0)	78/98 (79,6)	-3,4	(-14,4; 7,6)
	Population microbiologiquement évaluable^{d,e}				
	Global (IVUc ou PA)	228/265 (86,0%)	215/241 (89,2%)	3,2	(-2,5; 8,9)
	IVUc	154/185 (83,2%)	144/165 (87,3%)	4,0	(-3,4; 11,4)
PA	74/80 (92,5%)	71/76 (93,4%)	0,9	(-7,1; 8,9)	

^a Lors de la visite faisant suite au traitement (soit 10 à 14 jours après l'administration de la dernière dose active de lévofloxacine et 5 à 9 jours après l'administration de la dernière dose active de ciprofloxacine).

^b La population ITTm comprenait des patients ayant un diagnostic clinique de PA ou d'IVUc, et dont la culture urinaire, positive (≥ 105 UFC/mL), ne présentait pas plus de deux agents pathogènes au moment de l'admission.

^c La population ITTm comprenait quelques patients sous traitement IV (lévofloxacine : 8; agent de comparaison : 9), quelques-uns ayant une sonde (lévofloxacine : 4; agent de comparaison : 5) et quelques-uns souffrant de bactériémie (lévofloxacine : 13; agent de comparaison : 12).

^d La population microbiologiquement évaluable comprenait des patients ayant un diagnostic confirmé d'IVUc ou de PA répondant aux critères d'admission prévus dans le protocole de l'étude, et dont la culture urinaire présentait un agent pathogène connu de prolifération ≥ 105 UFC/mL et répondait à tous les autres critères d'évaluation microbiologique.

^e La population microbiologiquement évaluable comprenait quelques patients sous traitement IV (lévofloxacine : 4; agent de comparaison : 3), quelques-uns ayant une sonde (lévofloxacine : 3; agent de comparaison : 3) et quelques-uns souffrant de bactériémie (lévofloxacine : 10; agent de comparaison : 8).

^f Différence entre les taux d'éradication (agent de comparaison moins lévofloxacine).

^g IC₉₅ % bilatéral autour de la différence entre les taux d'éradication microbiologique (agent de comparaison moins lévofloxacine).

Tableau 2.35 - Taux d'éradication microbiologique par agent pathogène lors de la visite faisant suite au traitement

<i>Agent pathogène</i>	<i>Lévofoxacine 750 mg x 5 jours</i> <i>n/N (%)</i>			<i>Agent de comparaison</i> <i>n/N (%)</i>		
Population ITTm						
	Global	PA	IVUc	Global	PA	IVUc
<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)	
Population microbiologiquement évaluable						
	Global	PA	IVUc	Global	PA	IVUc
<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 faisant suite au traitement^a

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

^a 33 à 40 jours après l'administration de la dernière dose active de lévofloxacine et 28 à 35 jours après l'administration de la dernière dose active de ciprofloxacine.

Traitement de 10 jours

Tableau 2.37 – Succès clinique^a obtenu dans les études pivots sur le traitement des IVUc et de la PA – Sujets microbiologiquement évaluable

Étude	Lévofoxacine n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)	IC₉₅ %
L91-058	163/177 (92,1)	155/171 (90,6)	(-7,6; 4,7)
L91-059	195/209 (93,3)	183/204 (89,7)	(-9,2; 2,0)

^a guérison + amélioration

Tableau 2.38 – Éradication microbiologique dans les études pivots sur le traitement des IVUc et de la PA – Sujets microbiologiquement évaluable

Étude	Lévofoxacine n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)	IC ₉₅ %
L91-058	164/177 (92,7)	159/171 (93,0)	(-5,4; 6,0)
L91-059	198/209 (94,7)	189/204 (92,6)	(-7,0; 2,8)

Tableau 2.39 - Taux d'éradication microbiologique par agent pathogène chez la population microbiologiquement évaluable (L91-058)

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)
<i>Escherichia coli</i>	88/92 (95,7)	96/99 (97,0)
<i>Klebsiella pneumonia</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 cloacæ</i>	9/9 (100,0)	4/4 (100,0)

Tableau 2.40 - Taux d'éradication microbiologique par agent pathogène chez la population microbiologiquement évaluable (L91-059)

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)
<i>Escherichia coli</i>	118/119 (99,2)	116/118 (98,3)
<i>Klebsiella pneumonia</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 cloacæ</i>	6/7 (85,7)	4/6 (66,7)

Infections non compliquées des voies urinaires

Démographie des études et méthodologie

Tableau 2.41 - Démographie des essais cliniques sur le traitement des infections non compliquées des voies urinaires

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets ^a	Âge moyen (Extrêmes)	Sexe Hommes/Femmes
LOFBO- UTI-060	Double insu, répartition aléatoire, agent de comparaison actif, multicentrique	lévofoxacine 250 mg p.o. une fois par jour pendant 3 jours	n = 298	31,3 (18-57)	0/298
		ofloxacine 200 mg p.o. deux fois par jour pendant 3 jours	n = 296	32,0 (18-71)	0/296

^a Sujets admis et répartis aléatoirement dans les groupes de traitement.

Résultats des études

Tableau 2.42 - Résultats de l'étude LOFBO-UTI-060 sur le traitement des infections non compliquées des voies urinaires

Points d'aboutissement	Lévofoxacine n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)	IC ₉₅ %
Taux de succès clinique ^a	154/157 (98,1)	160/165 (97,0)	(-4,8; 2,6)
Taux d'éradication microbiologique ^b	151/157 (96,2)	153/165 (92,7)	(-8,7; 1,8)

^a Comprend deux types de réponses cliniques, soit guérison et amélioration, chez la population microbiologiquement évaluable.

^b Taux d'éradication microbiologique globaux par sujet chez la population microbiologiquement évaluable.

Tableau 2.43 - Taux d'éradication microbiologique par agent pathogène chez la population microbiologiquement évaluable (LOFBO-UTI-060)

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Agent de comparaison 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

Démographie des études et méthodologie

Tableau 2.44 - Démographie des essais cliniques sur le traitement de la prostatite bactérienne chronique

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets ^a	Âge moyen (Extrêmes)	Sexe Hommes/Femmes
CAPSS-101	Double insu, répartition aléatoire, contrôlée par agent de comparaison actif	lévofoxacine 500 mg p.o. une fois par jour pendant 28 jours	n = 197	50,9 (18-81)	197/0
		ciprofloxacine 500 mg p.o. deux fois par jour pendant 28 jours	n = 180	51,5 (19-83)	180/0

^a Sujets admis et répartis aléatoirement dans les groupes de traitement.

Résultats de l'étude

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

Points d'aboutissement	Lévofloxacine n/N (%)	Agent de comparaison n/N (%)	IC ₉₅ %
Taux de succès clinique ^a	122/170 (71,8)	107/151 (70,9)	(-11,15; 9,34)
Taux d'éradication microbiologique ^b	102/136 (75,0)	96/125 (76,8)	(-8,98; 12,58)

^a Comprend deux types de réponses cliniques, soit guérison et amélioration, chez la population ITTm.

^b Taux d'éradication microbiologique globaux par sujet chez la population microbiologiquement évaluable.

Tableau 2.46 - Taux d'éradication microbiologique par agent pathogène chez la population microbiologiquement évaluable (CAPSS-101)

Agent pathogène	Lévofloxacine n/N (%)	Agent de comparaison 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 epidermis</i>	20/24 (83,3)	26/29 (89,7)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Le tableau ci-après résume les principales manifestations observées lors d'études sur la pharmacologie de la lévofloxaciné chez les animaux.

Tableau 2.47 – Résumé des principaux effets pharmacologiques non cliniques de la lévofloxaciné

Appareil ou système	Animal	Observations principales
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 de la réponse convulsive à l'acide acétique, augmentation de l'incidence de convulsions induites par la strychnine, le pentylènetétrazole et la caféine. ≥ 200 mg/kg i.v. : convulsions consécutives à une injection rapide, réduction de l'activité motrice spontanée, du tonus musculaire, de la température corporelle et du maintien, hausse de la fréquence respiratoire et prolongement du sommeil induit par l'hexobarbital.
	Rat	200 mg/kg i.v. : inhibition de l'évitement conditionné. 200 mg/kg i.p. : augmentation de l'activité motrice spontanée, abaissement de la posture, agitation accrue.
	Lapin	200 mg/kg p.o. : baisse de la température corporelle.
	Chat	≥ 6 mg/kg i.v. : diminution du réflexe spinal. ≥ 30 mg/kg i.v. : allongement de la phase d'éveil à l'ÉEG, décharges épileptiques.
Système nerveux autonome	Chat	20 mg/kg i.v. : réduction de contraction de la membrane nictitante en réponse à la stimulation préganglionnaire ou postganglionnaire, suppression de la réponse dépressive à l'acétylcholine.
Appareil cardiorespiratoire	Chien	≥ 6 mg/kg, bolus i.v. : diminution de la pression sanguine, de la pression ventriculaire gauche et de la profondeur de la respiration. ≤ 10 mg/kg, perfusion i.v. : aucun effet sur la PS. ≥ 20 mg/kg, perfusion i.v. : diminution de la PS, du débit cardiaque et du débit systolique, hausse de l'histamine sérique.
Appareil digestif	Souris	200 mg/kg i.v. : inhibition des mouvements propulsifs gastriques.
	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. : réduction du volume du suc gastrique, du débit de la sécrétion d'acide et de pepsine et de la vidange gastrique, hausse du pH gastrique.
Voies urinaires	Rat	≥ 200 mg/kg p.o. : diminution du volume urinaire et de l'excrétion des électrolytes .

Appareil ou système	Animal	Observations principales
		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 basilaire du chien : inhibition des contractions provoquées par la norépinéphrine $\geq 10 \times 10^{-6}$ M; artère thoracique du lapin : inhibition compétitive des contractions induites par la phényléphrine.

Chez la souris, l'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens augmente la stimulation du SNC produite par les quinolones.

Les études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal indiquent qu'aux concentrations plasmatiques thérapeutiques obtenues chez l'homme, la lévofloxacine n'est ni un inducteur, ni un inhibiteur enzymatique. Par conséquent, il ne devrait pas y avoir d'interaction entre la lévofloxacine et le métabolisme enzymatique d'autres substances ou médicaments.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamie

Études sur les effets de la lévofloxacine sur l'intervalle QT et l'intervalle QTc (corrigé)

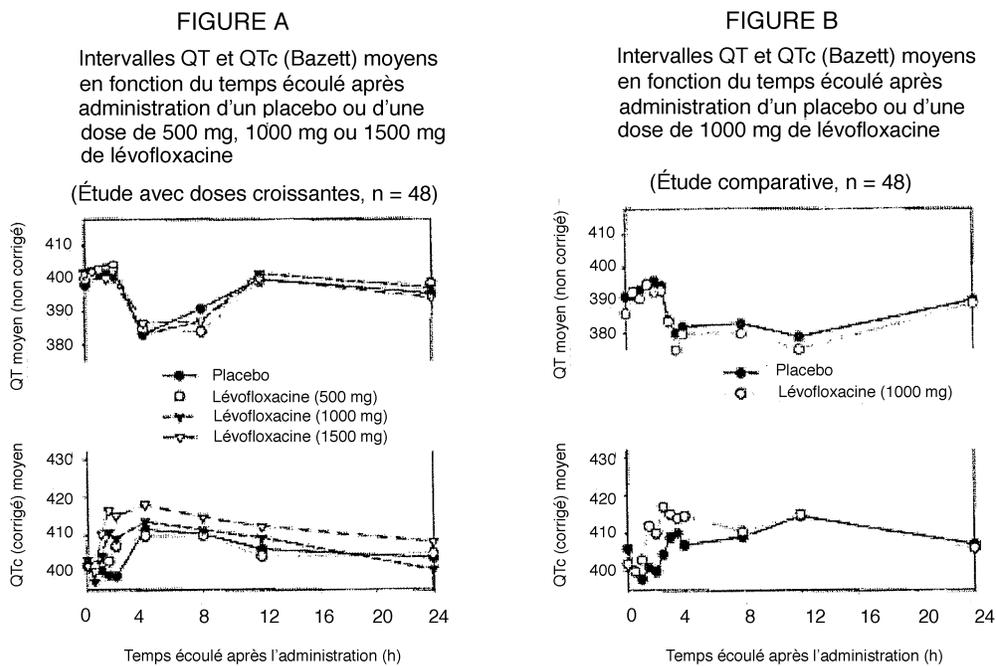
Deux études à double insu et contrôlées par placebo ont été menées afin d'évaluer les effets de la lévofloxacine sur l'intervalle QTc chez des hommes et des femmes de 18 à 84 ans en bonne santé. Dans les deux cas, il s'agissait d'études à dose unique comportant quatre traitements avec permutation. L'une a évalué la relation entre la dose et l'effet, tandis que l'autre a comparé l'effet des doses de lévofloxacine à celui de deux autres fluoroquinolones. Dans cette étude comparative, les sujets ont reçu une dose équivalant à deux fois la dose recommandée pour le traitement de patients souffrant de pneumonie extrahospitalière, mais par ailleurs en bonne santé. Dans les deux cas, aucun effet sur l'intervalle QT n'a été observé — par rapport au placebo — aux doses de lévofloxacine étudiées (partie supérieure des figures A et B).

Étude de l'effet de l'augmentation de la dose de lévofloxacine sur l'intervalle QTc (figure A)

Dans cette étude, la variation moyenne de l'intervalle QTc moyen (calculé à partir de mesures prises toutes les demi-heures pendant deux heures puis 4, 8, 12 et 24 heures après le traitement) par rapport à la valeur initiale (calculée comme étant la moyenne des intervalles QTc mesurés 24, 20, 16 heures et immédiatement avant le traitement) était de -1,84 ms après une dose de 500 mg, de +1,55 ms après une dose de 1000 mg et de +6,40 ms après une dose de 1500 mg. Après administration de 500 mg, la variation de l'intervalle QTc à la C_{\max} (calculé avec la formule de Bazett) n'était pas significative par rapport à celle mesurée après administration d'un placebo. Dans cette étude, la variation moyenne de l'intervalle QTc (Bazett) à la C_{\max} , par rapport à la valeur initiale (calculée comme étant la moyenne des intervalles QTc mesurés 24, 20, 16 heures et immédiatement avant le traitement) était de -3,20 ms après une dose de 500 mg, de +7,82 ms après une dose de 1000 mg et de +10,58 ms après une dose de 1500 mg.

Étude comparative contrôlée par placebo (figure B, données intéressant uniquement la lévofloxacine et le placebo)

Dans cette étude, la variation moyenne de l'intervalle QTc moyen (calculé à partir de mesures prises toutes les demi-heures pendant quatre heures puis 8, 12 et 24 heures après le traitement) par rapport à la valeur initiale (calculée comme étant la moyenne des intervalles QTc mesurés 24, 20, 16 heures et immédiatement avant le traitement) était de +3,58 ms après l'administration d'une dose de 1000 mg. Dans cette étude, la variation moyenne de l'intervalle QTc (Bazett) à la C_{max} , par rapport à la valeur initiale (calculée comme étant la moyenne des intervalles QTc mesurés 24, 20, 16 heures et immédiatement avant le traitement) était de +5,32 ms après une dose de 1000 mg.



Pharmacocinétique

Absorption

Administration orale

La lévofloxacine est absorbée rapidement et presque totalement après administration par voie orale. En effet, il faut généralement de 1 à 2 heures pour que les concentrations plasmatiques atteignent leur maximum et, ce qui montre bien que l'absorption est complète, la biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg ou de 750 mg est d'environ 99 % dans les deux cas. La pharmacocinétique de la lévofloxacine est linéaire et donc prévisible après administration de doses unique ou multiples par voie orale. Comme le montre le tableau ci-dessous, après administration de doses orales uniques de 250 et de 1000 mg à des sujets en bonne santé, l'augmentation des concentrations plasmatiques est proportionnelle à la dose (moyenne \pm ÉT).

Dose orale (mg)	n	Concentration plasmatique maximale (mcg/mL)	ASC _{0-∞} (mcg•h/mL)
250	15	2,8 ± 0,4	27,2 ± 3,9
500	23	5,1 ± 0,8	47,9 ± 6,8
750	10	7,1 ± 1,4	82,2 ± 14,3
1000	10	8,9 ± 1,9	111,0 ± 20,8

L'état d'équilibre est atteint moins de 48 heures après l'administration de 500 mg ou de 750 mg par voie orale une fois par jour. Les concentrations maximales et minimales atteintes après administration de doses orales univoitidiennes multiples de 500 mg et de 750 mg ont été d'environ 5,7 mcg/mL et 0,5 mcg/mL dans le premier cas, et d'environ 8,6 mcg/mL et 1,1 mcg/mL dans le second.

La consommation concomitante de nourriture retarde d'environ 1 heure l'atteinte de la concentration plasmatique de pointe et en diminue l'ampleur d'environ 14 %.

La concentration plasmatique maximale moyenne obtenue après l'administration d'une dose intraveineuse unique à des volontaires sains s'est élevée à 6,2 mcg/mL avec une perfusion de 500 mg sur 60 minutes et à 7,99 mcg/mL dans le cas d'une perfusion de 750 mg sur 90 minutes. La pharmacocinétique de la lévofloxacine est linéaire et donc prévisible après administration d'une dose unique ou de doses multiples par voie intraveineuse. L'état d'équilibre est atteint en moins de 48 heures après administration d'une dose de 500 mg ou de 750 mg une fois par jour. Les concentrations plasmatiques maximale et minimale obtenues après administration par voie intraveineuse de doses univoitidiennes multiples sont d'environ 6,4 mcg/mL et 0,6 mcg/mL pour la dose de 500 mg, et de 7,92 mcg/mL et 0,85 mcg/mL pour la dose de 750 mg.

À doses égales (mg/mg), le profil de concentrations plasmatiques observé après administration de la lévofloxacine par voie i.v. est semblable et comparable, du point de vue de l'exposition (ASC), à celui observé après administration des comprimés. On peut donc considérer que les voies orale et i.v. sont interchangeables.

Distribution

Le volume de distribution moyen de la lévofloxacine se situe généralement entre 74 et 122 L après administration de doses unique ou multiples de 500 mg ou 750 mg, ce qui indique que le médicament se distribue abondamment dans les tissus. Les concentrations maximales observées dans la peau (11,7 mcg/g pour la dose de 750 mg) et dans le liquide des phlyctènes (4,33 mcg/g pour la dose de 500 mg) sont atteintes environ 3 à 4 heures après l'administration du médicament. Le rapport entre l'ASC observée d'après les concentrations tissulaires cutanées et l'ASC dérivée des concentrations plasmatiques après administration orale de doses multiples de 500 mg à des sujets en bonne santé est de 2:1. Dans le cas de l'ASC dérivée de la concentration dans le liquide des phlyctènes, ce rapport est d'environ 1:1 après administration, toujours à des sujets en bonne santé, de doses orales multiples de 750 mg. La lévofloxacine pénètre également dans le tissu pulmonaire, où elle se concentre environ 2 à 5 fois plus que dans le plasma, les taux allant d'environ 2,4 à 11,3 mcg/g au cours des 24 heures suivant l'administration d'une dose

unique de 500 mg par voie orale. La lévofloxacine pénètre également dans la spongieuse et la corticale de la tête fémorale et du fémur distal. Il faut généralement de 2 à 3 heures après l'administration d'une dose unique de 500 mg par voie orale pour que la concentration maximale soit atteinte dans ces tissus, laquelle se chiffre autour de 2,4 à 15 mcg/g.

Si l'on en juge d'après la méthode de dialyse à l'équilibre, la lévofloxacine se lie *in vitro* aux protéines sériques dans une proportion d'environ 24 % à 38 % chez tous les animaux étudiés, du moins à l'intérieur d'une gamme pertinente de concentrations sériques/plasmatiques (1 à 10 mcg/mL). Chez l'homme, la lévofloxacine est liée principalement à l'albumine (environ 21 % à 30 %). La liaison de la lévofloxacine aux protéines sériques est indépendante de la concentration du médicament.

Métabolisme

La stéréochimie de la lévofloxacine est stable dans le plasma et l'urine, aussi ce médicament ne subit-il pas d'inversion de configuration en D-ofloxacine, l'énantiomère dextrogyre de ce composé. Peu métabolisée chez l'homme, la lévofloxacine est excrétée à peu près telle quelle dans l'urine. En effet, environ 87 % de la dose se retrouve sous forme intacte dans les 48 heures qui suivent l'administration par voie orale, et moins de 4 % sont présents dans les fèces après 72 heures. Dotés de peu d'activité pharmacologique pertinente, les seuls métabolites identifiés chez l'homme sont les dérivés déméthylé et *N*-oxydé, et ils ne constituent pas même 5 % de la dose récupérée dans l'urine.

Excrétion

La lévofloxacine est principalement éliminée par voie urinaire chez l'homme, le médicament étant par ailleurs excrété tel quel. Après administration de doses unique ou multiples par voie orale ou intraveineuse, la demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne de la lévofloxacine est d'environ 6 à 8 heures. La clairance corporelle moyenne totale apparente est de 144 à 226 mL/min et la clairance rénale, d'environ 96 à 142 mL/min. La clairance rénale dépassant le taux de filtration glomérulaire, il semble que la lévofloxacine subisse non seulement une filtration glomérulaire, mais également une sécrétion tubulaire. 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 que la lévofloxacine est sécrétée dans le tube contourné proximal. Les échantillons d'urine fraîchement prélevés chez des sujets ayant reçu de la lévofloxacine étaient exempts de cristaux.

Facteurs influençant la pharmacocinétique

Populations spéciales

Gériatrie

La pharmacocinétique de la lévofloxacine ne varie pas énormément entre les sujets jeunes et les personnes âgées si l'on tient compte de la clairance de la créatinine observée chez chacune de ces populations. En effet, d'environ 6 heures chez les jeunes sujets, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la lévofloxacine est passée à environ 7,6 heures chez des personnes âgées (de 66 à 80 ans) en bonne santé ayant reçu une dose orale de 500 mg. Cette différence a été attribuée à la différence de l'état de la fonction rénale entre ces deux populations et n'a pas été jugée cliniquement significative. Il semble donc que le vieillissement n'ait pas d'incidence

sur l'absorption du médicament, c'est pourquoi il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie uniquement en fonction de l'âge.

Pédiatrie

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

Sexe

La pharmacocinétique de la lévofloxacine ne varie pas énormément entre les hommes et les femmes si l'on tient compte de la clairance de la créatinine observée chez chacune de ces populations. En effet, après administration d'une dose de 500 mg par voie orale à des sujets en bonne santé, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la lévofloxacine est d'environ 7,5 heures chez l'homme, et d'environ 6,1 heures chez la femme. Cette différence a été attribuée à la différence de l'état de la fonction rénale entre l'homme et la femme et n'a pas été jugée cliniquement significative. Il semble donc que le sexe n'ait pas d'incidence sur l'absorption du médicament, c'est pourquoi il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie uniquement en fonction du sexe.

Race

Une analyse de covariance portant sur 72 sujets, soit 48 de race blanche et 24 non caucasiens, a été utilisée pour vérifier si la race a une incidence sur la pharmacocinétique de la lévofloxacine. Le résultat indique que la clairance corporelle totale et le volume de distribution apparent de la lévofloxacine ne sont pas influencés par la race.

Insuffisance rénale

La clairance de la lévofloxacine est plus faible chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine ≤ 80 mL/min) et la demi-vie d'élimination plasmatique, plus longue. Il peut donc être nécessaire d'ajuster la posologie de la lévofloxacine chez ces patients, afin d'éviter une accumulation du médicament. Ni l'hémodialyse, ni la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ne sont efficaces pour éliminer la lévofloxacine de l'organisme, ce qui indique qu'il n'est pas nécessaire d'administrer de doses supplémentaires après une hémodialyse ou une DPCA (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Rapport des concentrations plasmatiques

Comparaison entre l'ASC^a à l'état d'équilibre prévue chez des insuffisants rénaux et l'ASC chez des sujets jouissant d'une fonction rénale normale.

	Cl _{Cr} : 50 – 80 mL/h Dose : 500 mg q24h	Cl _{Cr} : 20 – 49 mL/h Dose : 250 mg q24h	Cl _{Cr} : < 20 mL/h Dose : 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 %

^a Ces 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 chez des sujets souffrant d'insuffisance rénale (n = 3 pour Cl_{Cr} = 50 – 80 mL/min, n = 8 pour Cl_{Cr} = 20 – 49 mL/min et n = 6 pour Cl_{Cr} = < 20 mL/min).

Concentrations urinaires

Concentrations urinaires moyennes ± ÉT (mcg/mL) de lévofloxacine après administration d'une dose orale de 500 mg chez des sujets souffrant d'insuffisance rénale^a.

Intervalle de prélèvement	Cl _{Cr} : 50 – 80 mL/min n ^b = 3	Cl _{Cr} : 20 – 49 mL/min n = 8	Cl _{Cr} : < 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

^a Limite de détection quantitative : 25 mcg/mL.

^b n : nombre de sujets.

Concentrations urinaires de lévofloxacine prévues à l'état d'équilibre (mcg/mL) chez des insuffisants rénaux recevant le schéma posologique recommandé pour le traitement des infections urinaires compliquées et de la pyélonéphrite aiguë^a.

Intervalle de prélèvement	Cl _{Cr} : 50 – 80 mL/min Dose : 250 mg q24h	Cl _{Cr} : 20 – 49 mL/min Dose : 250 mg q24h	Cl _{Cr} : < 20 mL/min Dose : 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

^a Ces valeurs ont été extrapolées à partir du profil de pharmacocinétique moyen de sujets souffrant d'insuffisance rénale (n = 12 pour Cl_{Cr} = 50 – 80 mL/min, n = 8 pour Cl_{Cr} = 20 – 49 mL/min et n = 6 pour Cl_{Cr} = < 20 mL/min).

Insuffisance hépatique

Aucune étude sur la pharmacocinétique de la lévofloxacine n'a été menée chez les insuffisants hépatiques. Toutefois, comme la lévofloxacine est peu métabolisée, l'insuffisance hépatique ne devrait pas en modifier la pharmacocinétique.

Infections bactériennes

La pharmacocinétique de la lévofloxacine observée chez les patients présentant une infection bactérienne extrahospitalière grave est semblable à celle que l'on observe chez les sujets en bonne santé.

Infection par le VIH

La pharmacocinétique de la lévofloxacine chez les sujets séropositifs au VIH (nombre de CD4 entre 17 et 772) est semblable à celle que l'on observe chez les sujets non infectés.

Interactions médicament-médicament

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

MICROBIOLOGIE

La lévofloxacine est l'isomère lévogyre de l'ofloxacine, quinolone antibactérienne racémique. L'activité antibactérienne de l'ofloxacine réside principalement dans l'isomère lévogyre. La lévofloxacine et les autres quinolones antibactériennes agissent en inhibant la topoisomérase II (ADN gyrase) et la topoisomérase IV bactériennes, enzymes essentielles pour la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de cet acide nucléique. À cet égard, l'isomère lévogyre forme davantage de liaisons hydrogène avec l'ADN gyrase que l'isomère dextrogyre, aussi le complexe qui en résulte est-il plus stable. Sur le plan microbiologique, cela signifie que l'activité antibactérienne de l'isomère lévogyre de la lévofloxacine est de 25 à 40 fois plus élevée que celle de l'isomère dextrogyre. Les quinolones produisent une inhibition spécifique et rapide de la synthèse de l'ADN bactérien.

La lévofloxacine est active *in vitro* contre une large gamme de bactéries aérobies ou anaérobies, à Gram positif ou négatif. Souvent, elle est bactéricide en concentrations égales ou supérieures à la CMI (concentration minimale inhibitrice). L'activité *in vitro* de la lévofloxacine contre certains isolats cliniques est résumée dans le tableau 2.48.

Tableau 2.48 – Activité *in vitro* de la lévofloxacine contre certains isolats cliniques

Microorganisme	N ^{bre} d'isolats	CMI (mcg/mL)		
		50 %	90 %	Intervalle
<i>Acinetobacter baumannii</i>	57	0,120	16,000	0,060 – > 16,000
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	48	0,250	0,250	0,030 – 64,000
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	10	0,250	0,250	0,125 – 0,500
<i>Citrobacter diversus</i>	20	0,030	0,030	0,015 – 0,060
<i>Citrobacter freundii</i>	50	0,060	1,000	0,015 – 8,000
<i>Enterobacter</i>	200	0,060	0,500	≤ 0,008 – > 16,000
<i>Enterobacter aerogenes</i>	44	0,250	0,500	0,060 – 2,000
<i>Enterobacter agglomerans</i>	13	0,250	0,250	0,060 – 0,500
<i>Enterobacter cloacae</i>	97	0,250	0,500	0,025 – 16,000
<i>Enterococcus</i>	162	1,000	> 16,000	0,500 – > 16,000
<i>Enterococcus (Streptococcus) faecalis</i>	122	1,000	16,000	0,250 – 64,000
<i>Escherichia coli</i>	817	0,030	0,060	≤ 0,008 – > 16,000
<i>Hæmophilus influenzae</i>	94	0,015	0,015	≤ 0,008 – 0,030
<i>Hæmophilus parainfluenzæ</i>	127	0,250	0,250	0,015 – 1,000
<i>Hæmophilus parahemolyticus</i>	12	0,250	0,250	0,008 – 0,250
<i>Klebsiella</i>	345	0,060	1,000	0,015 – 16,000
<i>Klebsiella oxytoca</i>	43	0,250	0,250	0,030 – 2,000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	225	0,250	0,500	0,060 – 18,000
<i>Legionella pneumophila</i>	10		0,030	0,0079 – 0,030
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	110	0,250	0,250	0,0150 – 1,000
<i>Morganella morganii</i>	43	0,060	1,000	0,0150 – > 16,000
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	60	0,250	0,500	0,250 – 0,500
<i>Neisseria gonorrhæa</i>	47	≤ 0,008	0,016	≤ 0,008 – 0,060

Microorganisme	N ^{bre} d'isolats	CMI (mcg/mL)		
		50 %	90 %	Intervalle
<i>Neisseria meningitidis</i>	13	0,250	0,250	0,250 – 0,500
<i>Proteus et Providencia</i>	36	0,060	1,000	0,015 – > 16,000
<i>Proteus mirabilis</i>	123	0,060	0,120	0,015 – 4,000
<i>Proteus vulgaris</i>	14	0,250	0,250	0,250 – 0,500
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	378	1,000	8,000	0,030 – > 16,000
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	17	0,500	2,000	0,250 – 4,000
<i>Salmonella</i>	10	0,060	0,060	0,060 – 0,250
<i>Serratia</i>	65	0,120	0,500	0,030 – > 16,000
<i>Serratia marcescens</i>	42	0,250	1,000	0,125 – 4,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	565	0,250	0,500	0,125 – 32,000
<i>Staphylococcus aureus</i> résistants à la méthicilline (SARM)**	25	0,250	0,500	0,120 – 1,000
<i>Staphylococcus aureus</i> sensibles à la méthicilline (SASM)**	25	0,250	0,500	0,120 – 0,500
<i>Staphylococcus aureus</i> résistants à l'oxacilline	62	8,000	> 16,000	0,120 – > 16,000
<i>Staphylococcus aureus</i> sensibles à l'oxacilline	367	0,120	0,500	0,030 – 16,000
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	47	0,250	8,000	0,250 – 32,000
<i>Staphylococcus epidermidis</i> résistants à la méthicilline (SERM)	14	0,250	0,250	0,120 – 0,500
<i>Staphylococcus epidermidis</i> sensibles à la méthicilline (SESM)	12	0,250	1,000	0,250 – 1,000
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	16	0,500	1,000	0,250 – 2,000
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	43	2,000	16,000	0,250 – 16,000
<i>Streptococcus</i> (groupe viridans)	8	0,750	1,000	0,250 – 1,000
<i>Streptococcus</i> (groupe C)	28	0,500	1,000	0,250 – 2,000
<i>Streptococcus</i> (groupe G)	34	0,500	1,000	0,250 – 2,000
<i>Streptococcus agalactiae</i>	96	1,000	2,000	0,500 – 2,000
<i>Streptococcus milleri</i>	35	0,500	1,000	0,250 – 4,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	99	1,000	1,000	0,500 – 2,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> sensibles à la pénicilline (CMI ≤ 0,06 mcg/mL)‡	2699	0,500	1,000	≤ 0,004 – > 8,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> résistants à la pénicilline (CMI ≥ 2,0 mcg/mL)‡	538	0,500	1,000	≤ 0,004 – 2,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> sensibles à la clarithromycine (CMI ≤ 0,25 mcg/mL)‡	502	0,500	1,000	0,250 – > 16,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> résistants à la clarithromycine (CMI ≥ 1,0 mcg/mL)‡	136	1,000	2,000	0,12 – 16,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> résistants à l'érythromycine (CMI ≥ 1,0 mcg/mL)‡	27	1,000	1,000	0,500 – 16,000
<i>Streptococcus pyogenes</i>	87	0,500	1,000	0,250 – 2,000
<i>Streptococcus sanguis</i>	19	1,000	2,000	0,250 – 2,000

* Comme cela arrive avec d'autres médicaments de cette classe, certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* peuvent acquérir une résistance à la lévofloxacine assez rapidement.

** La documentation médicale et les données obtenues pour des isolats provenant d'études cliniques sur le traitement des infections compliquées de la peau et des annexes cutanées indiquent une augmentation de la CMI dans le cas des SAMR (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE** pour connaître les microorganismes contre lesquels la lévofloxacine est approuvée).

‡ Selon la classification du NCCLS.

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

Résistance

La résistance à la lévofloxacine due à une mutation spontanée *in vitro* est un phénomène 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, y compris l'ofloxacine, soient sensibles à la lévofloxacine.

Épreuves de sensibilité

Les épreuves de sensibilité étant le moyen le plus sûr de prédire l'efficacité de la lévofloxacine, on recommande d'y recourir avant de prescrire cet agent.

Méthodes des dilutions

La détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) repose sur l'utilisation d'une méthode quantitative. La valeur ainsi obtenue renseigne sur la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. La CMI doit être déterminée à l'aide d'une technique standardisée, p. ex. une méthode de dilution^{*1} (ou une méthode équivalente) en milieu liquide ou sur gélose, à partir de concentrations standardisées d'un inoculum et de poudre de lévofloxacine. Les valeurs obtenues doivent être interprétées selon les critères suivants :

Pour les microorganismes aérobies autres que *Hæmophilus influenzae*, *Hæmophilus parainfluenzæ* et *Streptococcus pneumoniae* :

CMI (mcg/mL)	Interprétation
≤ 2	Sensible (S)
4	Intermédiaire (I)
≥ 8	Résistant (R)

Pour *Hæmophilus influenzae* et *Hæmophilus parainfluenzæ*^a :

CMI (mcg/mL)	Interprétation
≤ 2	Sensible (S)

^a Ces normes d'interprétation ne s'appliquent qu'aux épreuves de sensibilité pour *Hæmophilus influenzae* et *Hæmophilus parainfluenzæ* par la méthode de microdilution en milieu liquide avec le milieu HTM^{*1}.

Vu l'absence de données concernant les souches résistantes, on ne peut définir qu'une seule catégorie, soit : « sensible ». Si, pour une souche donnée, on obtient un résultat évoquant une absence de sensibilité, on enverra ladite souche dans un laboratoire de référence, qui pourra effectuer des épreuves plus poussées.

Pour *Streptococcus pneumoniae*^b :

CMI (mcg/mL)	Interprétation
≤ 2	Sensible (S)
4	Intermédiaire (I)
≥ 8	Résistant (R)

^b Ces normes d'interprétation ne s'appliquent qu'aux épreuves de sensibilité par la méthode de microdilution en milieu liquide, avec un bouillon de Mueller-Hinton à teneur ajustée en cations et additionné de 2 % à 5 % de sang de cheval hémolysé.

Si le résultat indique que la souche est sensible, cela signifie qu'il y a de fortes chances que le microorganisme soit inhibé aux concentrations normalement obtenues dans le sang. Un résultat indiquant une sensibilité « intermédiaire » doit être jugé équivoque et commande la reprise de l'épreuve si le microorganisme n'est pas entièrement sensible à un autre antibiotique utilisable en clinique. L'obtention d'un tel résultat signifie que l'antibiotique peut être employé s'il est possible d'administrer de fortes doses ou encore s'il s'agit de traiter une région de l'organisme où le médicament se concentre. La catégorie « intermédiaire » constitue également une zone tampon qui empêche certains facteurs techniques mineurs non contrôlables de donner lieu à de graves erreurs d'interprétation. Si le résultat indique que la souche est résistante, cela signifie qu'il y a peu de chances que le microorganisme soit inhibé aux concentrations normalement obtenues dans le sang. Il faut alors considérer le recours à un autre traitement.

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

Microorganisme	Souche	CMI (mcg/mL)
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	0,25 – 2
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0,008 – 0,06
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 35218	0,015 – 0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	0,5 – 4
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	0,06 – 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247 ^c	0,008 – 0,03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619 ^d	0,5 – 2

^c Cet intervalle de référence s'applique uniquement à la souche *H. influenzae* ATCC 49247 soumise à une épreuve par microdilution en milieu liquide avec le milieu HTM^{*1}.

^d Cet intervalle de référence s'applique uniquement à la souche *S. pneumoniae* ATCC 49619 soumise à une épreuve par microdilution en milieu liquide avec un bouillon Mueller-Hinton à teneur ajustée en cations et additionné de 2 % à 5 % de sang de cheval hémolysé.

Techniques de diffusion

Les méthodes quantitatives basées sur la mesure du diamètre d'une zone d'inhibition fournissent elles aussi une estimation reproductible de la sensibilité des microorganismes aux antimicrobiens. L'une de ces techniques standardisées^{*2} requiert l'emploi d'un inoculum standardisé et de disques de papier imprégnés de 5 mcg de lévofloxacine, afin de vérifier la sensibilité des microorganismes. Les résultats d'un antibiogramme standard à disque unique de 5 mcg doivent être interprétés selon les normes suivantes :

Pour les microorganismes aérobies autres que *Hæmophilus influenzae*, *Hæmophilus parainfluenzæ*, *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria gonorrhæe* :

Diamètre de la zone (mm)	Interprétation
≥ 17	Sensible (S)
14 – 16	Intermédiaire (I)
≤ 13	Résistant (R)

Pour *Hæmophilus influenzae* et *Hæmophilus parainfluenzæ*^e :

Diamètre de la zone (mm)	Interprétation
≥ 17	Sensible (S)

^e Ces normes d'interprétation s'appliquent uniquement aux épreuves de sensibilité pour *Hæmophilus influenzae* et *Hæmophilus parainfluenzæ* par la méthode des disques avec le milieu HTM^{*2}.

Vu l'absence de données concernant les souches résistantes, on ne peut définir qu'une seule catégorie, soit : « sensible ». Si, pour une souche donnée, on obtient une zone d'inhibition évoquant une absence de sensibilité, on enverra ladite souche dans un laboratoire de référence, qui pourra effectuer des épreuves plus poussées.

Pour *Streptococcus pneumoniae*^f :

Diamètre de la zone (mm)	Interprétation
≥ 17	Sensible (S)
14 – 16	Intermédiaire (I)
≤ 13	Résistant (R)

^f Ces normes d'interprétation s'appliquent uniquement aux épreuves de sensibilité pour *Streptococcus pneumoniae* par la méthode de diffusion sur gélose de Mueller-Hinton enrichie de 5 % de sang de mouton et incubée sous atmosphère contenant 5 % de CO₂.

Le principe d'interprétation des résultats fournis par la méthode des disques est le même que pour la méthode de dilution. Pour interpréter les résultats, une corrélation doit être établie entre le diamètre de la zone d'inhibition et la CMI pour la lévofloxacine.

Comme dans le cas des méthodes de dilution standardisées, une souche témoin est également nécessaire pour contrôler les aspects techniques de la méthode des disques. Avec cette méthode, le diamètre de la zone d'inhibition produite par un disque de 5 mcg de lévofloxacine devrait correspondre aux valeurs indiquées dans le tableau ci-après pour chaque souche témoin.

Microorganisme	Souche témoin	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	29 – 37
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	19 – 26
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	25 – 30
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247 ^g	32 – 40
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619 ^h	20 – 25

^g Cet intervalle de référence s'applique uniquement à la souche *H. influenzae* ATCC 49247 soumise à une épreuve par la méthode des disques avec le milieu HTM*².

^h Cet intervalle de référence s'applique uniquement à la souche *S. pneumoniae* ATCC 49619 soumise à une épreuve par la méthode des disques sur gélose de Mueller-Hinton additionnée de 5 % de sang de mouton et incubée sous atmosphère contenant 5 % de CO₂.

* 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

La toxicité potentielle de la lévofloxacine a été évaluée au cours d'études sur la toxicité aiguë, la toxicité subchronique, sur le pouvoir carcinogène, le pouvoir mutagène, la reproduction et la tératologie, ainsi qu'au cours d'études spéciales sur la toxicité.

Toxicité aiguë

Tableau 2.49 – Résumé des études sur la toxicité aiguë.

Souche/Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie	DL ₅₀ (mg/kg)	Principaux signes de toxicité
Souris	10 M 10 F	p.o.	1881 1803	↓ de l'activité motrice, ptosis, dépression respiratoire, tremblements, convulsions.
Souris	10 M	p.o.	1943	↓ de l'activité motrice, ptosis, prostration, tremblements, convulsions.
Rat	10 M 10 F	p.o.	1478 1507	Salivation, ptosis, ↓ de l'activité motrice, tremblements, convulsions, dépression respiratoire.
Rat	10 M	p.o.	1754	
Singe	2 F	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	10 M 10 F	i.v.	268 323	↓ de l'activité motrice, ptosis, posture anormale, tachypnée, convulsions, dyspnée.
Souris	5 M	i.v.	244	Symptôme précédent le décès : tachypnée, collapsus, dyspnée, convulsions, arrêt respiratoire. Chez les survivants : ↓ de l'activité motrice et collapsus.
Rat	10 M 10 F	i.v.	423 395	↓ de l'activité motrice, prostration suivie de dépression respiratoire, tachypnée, dyspnée, convulsions, tremblements, salivation.
Chien	2 F	i.v.	200	Salivation, dyspnée, convulsions tonico-cloniques, mort par arrêt respiratoire à 200 mg/kg, larmolement, vomissements, léthargie et tremblements. ↑ du nombre d'hématies, de leucocytes, des taux d'ALT et de PAL et ↓ du taux de P le 2 ^e jour; normalisation des valeurs le 8 ^e jour.
Singe	2 F	i.v.	> 200	200 mg/kg : ptosis, vomissements, ↓ de l'activité locomotrice, prostration et anorexie, cétonurie, protéinurie, ↓ du glucose. 100 mg/kg : ptosis et vomissements.

Les signes de toxicité aiguë des métabolites (lévofloxacine déméthylée et *N*-oxydée) ont été semblables à ceux de la lévofloxacine et se sont manifestés à des doses de loin plus élevées que les doses thérapeutiques.

Toxicité subchronique

Tableau 2.50 – Résumé des études sur la toxicité subchronique.

Espèce Âge/groupe/n ^{bre} Sexe/groupe	Voie d'administration Posologie Durée	Résultats
Rat 4 – 6 semaines 4 groupes 10 F et 10 M par groupe	p.o. 0, 5, 200, 800 4 semaines	Létalité : Aucun décès lié au traitement. Observations cliniques : Salivation, tachetures du pelage, pâleur transitoire et hypothermie à 800 mg/kg. ↓ transitoire de la CA chez les mâles traités et ↓ du gain pondéral durant la 1 ^{re} semaine chez les mâles ayant reçu 800 mg/kg. Anatomie pathologique : ↑ des leucocytes due à une ↑ des lymphocytes à 800 mg/kg. ↓ des neutrophiles chez les femelles traitées et à 50 et 200 mg/kg chez les mâles. ↓ des taux de K ⁺ , de Cl ⁻ 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. Micro : ↓ 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/j. IT = 2,8.
Rat 4 – 5 semaines 4 groupes 20 F et 20 M par groupe	p.o. 0, 20, 80, 320 26 semaines	Létalité : Aucun décès lié au traitement. Observations cliniques : Salivation, ↑ des déjections volumineuses et tachetures du pelage (surtout à 320 mg/kg). ↑ de la CA à 80 et 320 mg/kg, ↑ du taux de conversion alimentaire chez les femelles ayant reçu 320 mg/kg. Anatomie pathologique : ↓ des neutrophiles chez tous les rats traités, ↑ du taux de glucose (femelles traitées), ↓ des triglycérides (femelles ayant reçu 320 mg/kg), ↓ de la β-globulinémie (rats traités), de l'α-globulinémie (femelles traitées), du Cl ⁻ (320 mg/kg rats et 80 mg/kg femelles) et des protéines totales (80 et 320 mg/kg, mâles), ↑ du pH urinaire à 80 et 320 mg/kg. Micro : ↑ du poids du cæcum liée à la dose, cæcum allongé ou distendu et engorgement des cellules caliciformes de la muqueuse cæcale. Modification de la flore intestinale et ↓ de l'absorption intestinale des aliments, probablement à l'origine de la plupart des changements. Absence d'arthropathie. NOAEL = 20 mg/kg/j. IT = 2,8.
Rat 6 semaines 5 groupes 10 F et 10 M par groupe	Mélangé à la ration 0, 100, 200, 400, 800 13 semaines	Létalité : Aucun décès. Observations cliniques : ↓ du PC à 400 et 800 mg/kg. Anatomie pathologique : ↓ des taux de protéines totales (≥ 200 mg/kg), de globulines et de triglycérides (à 800 mg/kg chez les mâles seulement). ↑ de la PAL à 800 mg/kg (femelles). Micro : ↓ du poids absolu du foie à ≥ 400 mg/kg (femelles), ↑ du poids du cæcum et distension (≥ 100 mg/kg). Absence d'arthropathie. NOAEL = 100 mg/kg/j. IT = 14.
Rat 4 semaines 3 groupes 5 M par groupe	i.v. 0, 20, 100 10 jours	Aucune observation particulière.
Rat 4 semaines 4 groupes 4 M par groupe	i.v. 0, 10, 40, 160 2 semaines	Létalité : Aucun décès. Observations cliniques : Aucune observation particulière. Anatomie pathologique et micro : Cristallurie, ↑ du poids du cæcum et légère ↓ de l'AST et de l'ALT à 160 mg/kg. Absence d'arthropathie. NOAEL = 40 mg/kg/j. IT = 5,6.
Rat 5 semaines 4 groupes 10 F et 10 M par groupe	i.v. 0, 20, 60, 180 4 semaines	Létalité : Aucun décès. Observations cliniques : ↓ transitoire de l'activité spontanée, blépharoptosis (mâles), ↓ du gain pondéral et de la CA et tuméfaction au point d'injection à 180 mg/kg. Anatomie pathologique : ↓ du taux de protéines totales et d'albumine, du rapport A/G, de l'activité de la cholinestérase, du taux de protéines urinaires et du nombre d'hématies. ↑ des leucocytes, des réticulocytes et du fibrinogène à 180 mg/kg. Cristallurie. Micro : ↓ du poids du thymus, du foie, du cœur, des ovaires et du cerveau à

Espèce Âge/groupe/n ^{bre} Sexe/groupe	Voie d'administration Posologie Durée	Résultats
		60 et 180 mg/kg, en raison 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/j. IT = 2,8.
Rat 6 semaines 4 groupes 10 F et 10 M par groupe	i.v. 0, 10, 30, 90 13 semaines	Létalité : Aucun décès. Observations cliniques : Légère ↓ de la CA à 30 et 90 mg/kg (mâles). Anatomie pathologique : Légère ↓ des protéines totales, des phospholipides et du cholestérol à 90 mg/kg (mâles) due à une ↓ de la CA. Légère ↑ du rapport A/G et du taux d'albumine à 30 et 90 mg/kg (mâles). Cristallurie à 30 et 90 mg/kg (mâles) et à 90 mg/kg (femelles). Micro : ↑ du poids du cæcum, arthropathie bénigne à 90 mg/kg. NOAEL = 30 mg/kg/j. IT = 4,2.
Chien 4 – 5 mois 5 groupes 3 M par groupe	i.v. 0, 2, 4, 15, 60 2 semaines	Létalité : Aucun décès. Observations cliniques : Effets de type histaminique à 15 et 60 mg/kg, ↓ du gain pondéral et de la CA à 60 mg/kg. Anatomie pathologique : ↑ du fibrinogène plasmatique et de la densité de l'urine; ↓ du taux de fer sérique. Micro : ↓ 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 utilisés pour l'injection à 60 mg/kg, arthropathie et retard de la maturation des testicules à ≥ 4 mg/kg. NOAEL = 2 mg/kg/j. IT = 0,28.
Chien 18 mois 3 groupes 3 M par groupe	i.v. 0, 10, 30 2 semaines	Létalité : Aucun décès. Observations cliniques : Effets de type histaminique et ↓ de l'activité à 10 et 30 mg/kg. Disparition des signes après 30 min, sauf en ce qui a trait à la baisse d'activité. Anatomie pathologique : Aucune observation particulière. Micro : Aucune observation particulière. NOAEL (arthropathie) = 30 mg/kg/j. IT = 4,2.
Chien 7 – 8 mois 4 groupes 3 F et 3 M par groupe	Perfusion 0, 3, 10, 30 4 semaines	Létalité : Aucun décès. Observations cliniques : Effets de type histaminique proportionnels à la dose. Anatomie pathologique : Aucune observation particulière. Micro : Arthropathie à ≥ 10 mg/kg/j. NOAEL = 3 mg/kg/j. IT = 0,42.
Singe 2 – 4 ans 4 groupes 3 F et 3 M par groupe	p.o. 0, 10, 30, 100 4 semaines	Létalité : Aucun décès. Observations cliniques et anatomie pathologique : 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 pH urinaire faible chez 2 singes à 100 mg/kg/j. Micro : Aucune observation particulière. NOAEL = 30 mg/kg/j. IT = 4,2.
Singe 2 – 4 ans 4 groupes 4 F et 4 M par groupe	p.o. 0, 10, 25, 62,5 26 semaines	Létalité : Aucun décès. Observations cliniques : ↓ de la CA chez un mâle à la forte dose durant la première moitié de l'étude. Anatomie pathologique et micro : Aucune observation particulière. NOAEL = 62,5 mg/kg/j. IT = 8,75.
Singe 2 – 4 ans 4 groupes 3 F et 3 M par groupe	i.v. 0, 10, 25, 63 4 semaines	Létalité : Aucun décès. Observations cliniques : Selles molles et légère ↓ de la CE à 25 et 63 mg/kg; ptosis, inactivité occasionnelle et ↓ de la CA (femelles) à 63 mg/kg. Anatomie pathologique : Aucune observation particulière. Micro : Aucune observation particulière. NOAEL = 10 mg/kg/j. IT = 1,4.

Posologie : mg/kg/j. Micro : Observations microscopiques et macroscopiques. NOAEL : niveau sans effet nocif observé. IT : indice thérapeutique (rapport entre la dose toxique et la dose thérapeutique projetée chez l'être humain, calculée d'après la dose quotidienne maximale 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⁺ : potassium. Cl⁻ : Chlorure. P : Phosphore. Fe : Fer.

Pouvoir carcinogène

La lévofloxacine n'a présenté aucun potentiel carcinogène ou mutagène après administration pendant 2 ans de 10, 30 ou 100 mg/kg/j par le biais de l'alimentation de rats, lors d'une étude sur le pouvoir carcinogène. 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 respectivement. La concentration plasmatique moyenne de lévofloxacine au cours de l'étude de deux ans chez le rat (à 100 mg/kg/j) équivalait à 34 % de la concentration à l'équilibre chez l'homme après administration de 500 mg *bid*. L'administration pendant 16 semaines de lévofloxacine mélangée à la ration des animaux à raison d'environ 668 mg/kg/j n'a pas favorisé l'apparition, dans un modèle de carcinogenèse multiviscérale à deux stades chez le rat, de lésions préneoplasiques ou néoplasiques après prétraitement par plusieurs produits cancérigènes à large spectre.

Pouvoir mutagène

La lévofloxacine ne s'est pas révélée mutagène dans les tests suivants : test de Ames (*S. typhimurium* et *E. coli*), test de mutation directe au locus de la HGPRT dans des cellules ovariennes du hamster chinois, test du micronoyau chez la souris, test de mutations létales dominantes chez la souris, test de synthèse non programmée d'ADN chez le rat et test d'échange de chromatides sœur chez la souris. Les résultats ont été positifs dans le test *in vitro* d'aberrations chromosomiques (lignée cellulaire CHL) et le test *in vitro* d'échange de chromatides sœurs (lignée cellulaire CHL/IU).

Reproduction et tératologie

Tableau 2.51 – Segment I — Études sur la fécondité et la capacité de procréation

Étude^a	Toxicité envers le géniteur	Embryotoxicité/fœtotoxicité	Pouvoir tératogène
Voie orale, gavage, rat 0, 10, 60, 360 mg/kg/j 24/sexe/groupe	Salivation (à 60 mg/kg, surtout chez les mâles, et à 360 mg/kg chez les mâles et les femelles) et selles molles à 360 mg/kg; ↑ de la CE à 360 mg/kg chez les mâles et à ≥ 60 mg/kg chez les femelles. ↓ du poids du placenta à 360 mg/kg. Aucun effet sur la capacité d'accouplement.	Aucun effet sur la survie intra-utérine et le développement fœtal.	Nil
Voie intraveineuse, rat 0, 10, 30, 100 mg/kg/j 24/sexe/groupe	Queue enflée, selles molles et incontinence urinaire à 100 mg/kg chez les mâles et les femelles. Chez les femelles, ↓ du gain pondéral et de la CA (la 1 ^{re} semaine seulement) à 100 mg/kg. Chez les mâles, ↓ 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 de procréation. NOAEL = 10 mg/kg/j (mâles), 30 mg/kg/j (femelles).	Aucun effet sur la survie intra-utérine et le développement fœtal. Légère ↑ du nombre de résorptions non liée à la dose. NOAEL = 100 mg/kg/j pour l'exposition intra-utérine chez les fœtus (rat).	Nil

CE : Consommation d'eau. CA : Consommation alimentaire. NOAEL : Niveau sans effet nocif observé.

^a Dans les deux études, les mâles (âgés de 8 semaines) ont reçu de la lévofloxacine tous les jours pendant 9 semaines avant l'accouplement, puis durant toute la période d'accouplement et jusques à l'autopsie. Les femelles (âgées de 11 à 12 semaines) ont quant à elles été traitées tous les jours pendant 2 semaines avant l'accouplement, puis durant toute la période d'accouplement et enfin durant les 7 jours suivant la copulation.

Tableau 2.52 – Segment II — Études sur le pouvoir tératogène

Étude ^a	Toxicité maternelle	Embryotoxicité/fœtotoxicité	Pouvoir tératogène
Voie orale, gavage, rat 0, 10, 90, 810 mg/kg/j 36 femelles/groupe	Salivation, horripilation, alopecie, pelage en mauvais état, selles molles, hyperurésie 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/j.	Aucun effet sur la survie, le délai de sevrage, la maturation sexuelle, le développement ou la capacité de procréation de la génération F ₁ . ↓ du PC moyen des ratons à la naissance (mâles et femelles) aux jours 63-77 après la parturition (femelles) 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 un retard d'ossification du sternum, des métatarses, des phalanges proximales et des vertèbres caudales.	Nil
Voie intraveineuse, rat 0, 10, 40, 160 mg/kg/j 36 femelles/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/j (mères).	La toxicité maternelle a entraîné un retard d'ossification du sternum et des vertèbres caudales. Aucun autre effet n'a été observé. NOAEL = 40 mg/kg (fœtus), ≥ 160 mg/kg/j (ratons).	Nil
Voie orale, gavage, lapin 0, 5, 16, 50 mg/kg/j 16 femelles/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. Quatre mères ont avorté. NOAEL = 5 mg/kg/j (mères).	Aucun effet indésirable n'a été observé. NOAEL = 50 mg/kg/j (fœtus).	Nil
Voie intraveineuse, lapin 0, 6,25, 12,5, 25 mg/kg/j 20 femelles/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/j (toxicité maternelle).	Aucun effet indésirable n'a été observé. NOAEL (toxicité sur le développement) = 25 mg/kg/j.	Nil

PC : Poids corporel. CE : Consommation d'eau. CA : Consommation alimentaire. NOAEL : Niveau sans effet nocif observé.

^a Dans les deux études, les rates ont été traitées du 7^e au 17^e jour 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/j 24 femelles/groupe Traitées quotidiennement du 17 ^e jour de la gestation au 21 ^e jour de l'allaitement.	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 l'allaitement (jours 14 – 18), ↓ de la CA durant la gestation et ↑ de la CA durant l'allaitement à 360 mg/kg, ↓ de la CE 2 jours durant la gestation et ↑ de la CE durant l'allaitement à 360 mg/kg. NOAEL = 10 mg/kg/j (mères).	Aucun effet sur la génération F ₁ ni sur la génération F ₂ . NOAEL = 360 mg/kg/j (rats).	Aucun effet.

CE : Consommation d'eau. CA : Consommation alimentaire. NOAEL : Niveau sans effet nocif observé.

Études spéciales

Potentiel arthropathique

Chez la plupart des espèces étudiées, la lévofloxacine et d'autres quinolones ont causé de l'arthropathie chez des animaux n'ayant pas encore atteint leur plein développement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Chez les jeunes rats, l'administration de 300 mg/kg/j de lévofloxacine par voie orale pendant 7 jours a causé la formation de vésicules et de cavités dans le cartilage articulaire. Chez les chiots (4 mois), l'administration de 10 mg/kg/j de lévofloxacine par voie orale pendant 7 jours a causé la formation de vésicules et de cavités, ainsi qu'une augmentation du liquide synovial dans les diarthroses. La formation de vésicules et de cavités dans les articulations arthritiques a été observée chez le tiers des jeunes chiens à maturité incomplète (13 mois) ayant reçu 40 mg/kg/j de lévofloxacine par voie orale pendant 7 jours.

Une arthropathie a été observée après l'administration de 800 mg/kg/j de lévofloxacine par voie orale pendant 4 semaines au cours d'études prolongées portant sur l'administration de doses multiples, de même qu'après l'administration intraveineuse de 60 mg/kg/j et de 90 mg/kg/j pendant 4 et 13 semaines respectivement. Des lésions arthropathiques ont été observées chez des chiens de 4 mois à la suite de l'administration de 4 mg/kg/j par voie intraveineuse pendant 2 semaines et chez des chiens de 7 à 8 mois après l'administration i.v. de 10 mg/kg/j pendant 4 semaines. Aucun cas d'arthropathie n'a été observé chez de jeunes chiens adultes (18 mois) ayant reçu des doses intraveineuses allant jusqu'à 30 mg/kg/j pendant 2 semaines.

Des signes cliniques de troubles musculosquelettiques ont été observés après l'administration de la dernière dose à la posologie de $\geq 2,5$ mg/kg (environ 0,2 fois la dose pour les enfants, d'après une comparaison des ASC) chez des beagles de trois mois ayant reçu des doses orales de lévofloxacine allant jusqu'à 40 mg/kg/j pendant 8 ou 9 jours consécutifs, suivis d'une période

de rétablissement de 18 semaines. Des cas de synovite et de lésions du cartilage articulaire ont été observés aux doses de 10 et 40 mg/kg (équivalant respectivement à 1 et 3 fois la dose thérapeutique potentielle). Tous les signes cliniques de troubles musculosquelettiques avaient disparu au bout de la cinquième semaine de récupération; les cas de synovite s'étaient résorbés au bout de la 18^e semaine de rétablissement, mais l'érosion du cartilage articulaire et la chondropathie ont persisté.

Phototoxicité

Dans une étude sur la tuméfaction de l'oreille de souris, la phototoxicité de la lévofloxaciné était semblable à celle de l'ofloxaciné, mais moins marquée que celle d'autres quinolones étudiées. L'administration orale d'une dose unique de 800 mg/kg suivie d'une exposition aux UVA a provoqué un érythème et une tuméfaction des oreilles.

Cristallurie

Une cristallurie a été observée dans certaines études chez le rat, au cours desquelles de la lévofloxaciné a été administrée par voie intraveineuse à raison de 20, 60, 120 ou 180 mg/kg. Présents uniquement après la miction, les cristaux ne se forment pas dans la vessie et ne sont associés à aucun effet néphrotoxique.

Effets cardiaques

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

Des études sur les fibres de Purkinje du lapin et sur le myocarde du ventricule droit du cobaye indiquent que jusqu'à concurrence de 100 μ M, la lévofloxaciné ne produit aucun effet sur la durée du potentiel d'action.

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

RÉFÉRENCES

1. Watanabe K, Kato N, Muto Y, Bandou K, Ueno K. Antibacterial activity of levofloxacin, *s*-isomer of ofloxacin, against anaerobic bacteria. *Chemotherapy* (Japan) 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, Amaranunga 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 & 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 multicentre, 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. Étude de biodisponibilité comparative des comprimés de lévofloxacine à 500 mg, avec permutation de traitements chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé ayant reçu une dose unique de 1×500 mg. Étude terminée en août 2002. Données internes de Teva Canada Limitée.
23. Monographie de LEVAQUIN[®] par Janssen Inc., Canada. Date de révision : 13 août 2014.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Comprimés ^{Pr}TEVA-LEVOFLOXACIN
(lévofloxacine)

et

^{Pr}LÉVOFLOXACINE INJECTABLE
(lévofloxacine)

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 des comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN et de la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE 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 TEVA-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 TEVA-LEVOFLOXACIN ou la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE ne vous aide pas à guérir, ou si vous vous sentez plus mal.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN et la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE font partie d'une classe d'antibiotiques appelés *quinolones*. Les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN et la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE sont des antibiotiques utilisés pour le traitement des adultes atteints de certaines infections des poumons, des sinus, de la peau ou des voies urinaires causées par des organismes appelés bactéries.

Les effets de ce médicament :

La lévofloxacine s'est avérée efficace dans le traitement des infections bactériennes dans un grand nombre d'essais cliniques. La lévofloxacine prévient la prolifération des bactéries en entravant les enzymes bactériennes, détruisant ainsi de nombreux types de bactéries qui peuvent infecter les poumons, les sinus, la peau et les voies urinaires.

Certaines infections des poumons et des sinus (dues au rhume ordinaire, par exemple) sont causées par des virus plutôt que par des bactéries. À l'instar d'autres antibiotiques, les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN et la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE ne détruisent pas les virus.

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

Ne prenez pas les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN (ou la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE) si vous avez déjà manifesté une réaction allergique à un antibiotique de la famille des quinolones ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux contenus dans la préparation (voir **Les ingrédients non médicinaux sont :**). Ces antibiotiques comprennent notamment l'ofloxacine, la ciprofloxacine, le chlorhydrate de moxifloxacine, la gatifloxacine et la norfloxacine. Soyez certain d'informer votre médecin si vous avez déjà présenté une réaction défavorable à une quinolone.

Ne prenez pas les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN ou la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE si vous avez déjà eu une tendinite ou une rupture du tendon lors de l'emploi d'un antibiotique de la famille des quinolones.

L'ingrédient médicamenteux est :

La lévofloxacine (lévofloxacine semihydratée).

Les ingrédients non médicinaux sont :

250 mg : AD&C bleu n° 2, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, polysorbate 80 et stéarate de magnésium.

500 mg : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polydextrose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et triacétate de glycérol.

750 mg : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

Solution injectable

Chlorure de sodium et acide chlorhydrique

Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimés

Les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN à 250 mg sont pelliculés, de couleur rouge brique et de forme rectangulaire modifiée, et portent l'inscription gravée « N » sur un côté et « 250 » sur l'autre côté. Les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN à 500 mg sont pelliculés, de couleur pêche et de forme rectangulaire modifiée, et portent l'inscription gravée « N » sur un côté et « 500 » sur l'autre côté. Les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN à 750 mg sont pelliculés, de couleur blanche ou blanc cassé et de forme rectangulaire modifiée, et portent l'inscription gravée « N » sur un côté et « 750 » sur l'autre côté.

Solution injectable

La LÉVOFLOXACINE INJECTABLE est offerte en contenants unidoses flexibles renfermant une solution de lévofloxacine prémélangée prête à l'emploi. Les formats sont les suivants :

- sacs de 100 mL contenant 50 mL ou 100 mL de solution prémélangée
- sacs de 200 mL contenant 150 mL de solution prémélangée

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- La lévofloxacine a été associée à un allongement de la pulsation cardiaque observée 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 la 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 la lévofloxacine, peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes qui souffrent de myasthénie grave. **Ne prenez pas de lévofloxacine si vous souffrez ou avez déjà souffert de myasthénie grave.**
- Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, sont associées à une augmentation du risque de tendinite et de rupture tendineuse, peu importe l'âge du patient. Le risque est cependant plus élevé en général chez les patients de 60 ans ou plus, ainsi que chez ceux qui prennent des corticostéroïdes ou qui ont subi une transplantation de rein, de cœur ou de poumon.

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

AVANT la prise des comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN ou de la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE, informez votre médecin ou votre pharmacien :

- Si vos reins ne fonctionnent pas bien.
- Si vous êtes épileptique ou avez déjà eu des convulsions.
- Si vous avez des troubles du rythme cardiaque, une anomalie des battements cardiaques ou si vous faites de l'hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang).
- Si vous prenez un médicament antidiabétique, car TEVA-LEVOFLOXACIN et la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE peuvent modifier les taux de glycémie.
- Si vous souffrez d'une maladie qui entraîne de la faiblesse musculaire (myasthénie grave).
- Si vous avez des symptômes de faiblesse musculaire, y compris des difficultés respiratoires (p. ex. essoufflement).

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avant de prendre les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN ou la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE, il est important que vous informiez votre médecin et votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez. Ne prenez pas de nouveau médicament sans avoir d'abord consulté un médecin ou un pharmacien.

Il est important que vous informiez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez : les médicaments contre l'arthrite (des anti-inflammatoires non stéroïdiens), ceux pour normaliser les taux de glycémie ou pour le traitement des troubles cardiaques, y compris les médicaments en vente libre. Les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN, de même que la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE, peuvent réagir avec certains de ces médicaments.

La prise conjointe de warfarine et des comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN ou de LÉVOFLOXACINE INJECTABLE peut vous prédisposer à des saignements anormaux. Si vous prenez de la warfarine, vous devez en informer votre médecin.

Plusieurs antiacides, de même que le sucralfate et certaines combinaisons de multivitamines et de minéraux contenant du calcium, du magnésium, de l'aluminium, du fer ou du zinc, peuvent entraver l'absorption de la lévofloxacine et l'empêcher d'exercer son plein effet. Les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN ou la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE doivent donc être administrés au moins deux heures avant ou après la prise de ces produits.

Certains médicaments tels que l'érythromycine, la clarithromycine, la quinidine, le procainamide, l'amiodarone, le sotalol, le cisapride*, les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques et autres médicaments peuvent avoir un effet sur l'électrocardiogramme. Ces médicaments peuvent accroître le risque d'arythmie (anomalie du rythme cardiaque) quand ils sont pris avec TEVA-LEVOFLOXACIN ou avec la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE. Ne prenez donc pas ces médicaments avec les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN (ou la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE), à moins que votre médecin en décide autrement.

*N'est plus commercialisé au Canada.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle pour les adultes :

Les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN doivent être pris une fois par jour pendant une période de 3, 5, 7, 10, 14 ou 28 jours, selon votre état de santé. Le comprimé doit être avalé entier, avec ou sans aliments. Prenez le comprimé à la même heure tous les jours avec une grande quantité de liquide, afin de demeurer bien hydraté.

La LÉVOFLOXACINE INJECTABLE doit être administrée par voie intraveineuse.

Il est possible que vous vous sentiez mieux rapidement après le début du traitement. Toutefois, afin que vous profitiez au maximum des bienfaits de ce traitement et que votre infection ne récidive pas, **vous devez le suivre jusqu'à la fin.**

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé (p. ex. un médecin), le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

Si vous avez pris trop de comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN ou avec reçu plus de LÉVOFLOXACINE INJECTABLE que la dose prescrite, appelez immédiatement votre médecin, le service d'urgence le plus proche ou un centre antipoison.

Dose oubliée :

Si, par erreur, vous avez oublié de prendre une dose de comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN ou n'avez pas reçu votre injection de LÉVOFLOXACINE INJECTABLE, n'augmentez pas la quantité la prochaine fois, autrement dit, ne prenez pas deux doses à la fois.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

La lévofloxacine est généralement bien tolérée. Les effets les plus courants entraînés par la prise de ce médicament sont habituellement légers et comprennent : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, constipation, étourdissements, flatulence, éruptions cutanées, maux de tête, troubles du sommeil et, chez la femme, vaginite. Toutefois, certains patients traités par une quinolone comme la lévofloxacine ont manifesté une réaction allergique après juste une dose seulement. Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin si des réactions allergiques comme de l'urticaire, des démangeaisons, des éruptions cutanées, de la difficulté à respirer ou à avaler, une enflure du visage, de la langue ou de la gorge, ou si tout autre symptôme d'allergie se manifestent.

TEVA-LEVOFLOXACIN ou la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE peut causer des étourdissements. Vous devez savoir comment vous réagissez au médicament avant de conduire un véhicule, d'actionner de la machinerie ou d'exercer toute autre tâche qui exige de la vigilance ou de la coordination.

Douleur, enflure et ruptures intéressant le tendon de l'épaule, de la main ou le tendon d'Achille ont été signalées chez des patients recevant une quinolone, y compris la lévofloxacine. Le risque de rupture tendineuse est plus élevé chez les patients de plus de 65 ans, en particulier chez ceux qui prennent des corticostéroïdes. Au premier signe de douleur, d'œdème ou de rupture d'un tendon, cessez la prise des comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN ou de la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE, reposez-vous, évitez de faire de l'exercice ou des efforts intenses au niveau de la zone affectée et communiquez avec votre médecin.

Certains patients recevant un antibiotique de la famille des quinolones, comme la lévofloxacine, ont présenté des convulsions. Si vous avez des antécédents de convulsions, informez-en absolument votre médecin.

Les quinolones, y compris les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN et la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE, peuvent stimuler le système nerveux central, ce qui peut provoquer les réactions suivantes : tremblements, agitation, anxiété, sensation de tête légère, confusion, hallucinations, paranoïa, dépression, cauchemars, insomnie et, dans de rares cas, pensées ou gestes suicidaires. Si vous avez des pensées suicidaires, communiquez avec votre médecin.

Des cas de neuropathie (problèmes affectant les nerfs) ont été signalés chez des patients prenant des quinolones, y compris la lévofloxacine en comprimés. 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 perception des vibrations, de la température ou du toucher léger), vous devez cesser de prendre les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN ou la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE 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 graves, peut survenir chez certains patients prenant des quinolones, à la suite d'une exposition au soleil ou à une source artificielle d'éclairage ultraviolet (UV) (p. ex. lits de bronzage). Quoique peu fréquemment, certaines réactions de phototoxicité sont survenues lors de l'emploi de lévofloxacine. Vous devez donc éviter l'exposition au soleil ou à une source artificielle d'éclairage ultraviolet pendant que vous prenez TEVA-LEVOFLOXACIN ou la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE. Si vous êtes dehors au soleil, utilisez un écran solaire et portez des vêtements protecteurs. Si une photosensibilité devait survenir, communiquez votre médecin.

Si vous êtes diabétique et qu'une réaction hypoglycémique (diminution du taux de sucre dans le sang) survenait pendant le traitement par les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN ou par la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE, cessez immédiatement la prise du médicament et communiquez avec votre médecin. Des cas de coma hypoglycémique ont été observés chez des patients atteints du diabète. Certains d'entre eux en sont morts. Des cas de réactions hypoglycémiques et hyperglycémiques (diminution ou augmentation du taux de sucre dans le sang) ont également été signalés chez des patients non diabétiques. Les symptômes d'hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) les plus fréquents comprennent une soif excessive ou une production excessive d'urine. Une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) se manifeste souvent par des symptômes comme des étourdissements, une faim insatiable, un manque de coordination, des maux de tête, de la fatigue ou des évanouissements. Si vous ressentez l'un ou l'autre de ces symptômes, communiquez avec votre médecin sans tarder.

Des troubles du foie, certains mortels, sont survenus chez des patients traités par la lévofloxacine. Les symptômes d'insuffisance hépatique sont non spécifiques et peuvent comprendre : nausées, vomissements, douleurs gastriques, fièvre, faiblesse, douleur ou sensibilité abdominale, perte d'appétit, démangeaisons, fatigue inhabituelle ou inexplicquée, selles décolorées, urines foncées. Dans des cas plus graves, ces symptômes sont suivis d'une jaunisse (coloration jaunâtre de la peau) et/ou d'un ictère (jaunissement du blanc des yeux). Communiquez avec votre médecin si vous manifestez l'un ou l'autre de ces symptômes.

Certaines quinolones ont été associées à un allongement des battements cardiaques à l'électrocardiogramme, ainsi qu'à des anomalies du rythme cardiaque. Des arythmies cardiaques ont été signalées chez des patients traités par la lévofloxacine, mais elles ne sont survenues que très rarement et généralement chez des patients qui avaient d'autres troubles médicaux ou qui prenaient d'autres médicaments les prédisposant à l'arythmie. Si vous éprouvez des palpitations (battements cardiaques rapides) ou si vous êtes sujet à des évanouissements, interrompez la prise de TEVA-LEVOFLOXACIN ou de LÉVOFLOXACINE INJECTABLE et appelez votre médecin.

Si votre vision change ou s'aggrave de quelque manière que ce soit, consultez immédiatement votre médecin et votre spécialiste des yeux. Une vision anormale et d'autres anomalies oculaires sont survenues chez des patients traités par des fluoroquinolones. On ne sait pas si les fluoroquinolones pourraient causer ces altérations de la vue.

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

Si vous présentez des symptômes comme une diarrhée grave (sanguinolente ou liquide), accompagnée ou non de fièvre, de douleur ou de sensibilité à l'abdomen, il se peut que vous souffriez d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation de l'intestin). En pareil cas, cessez de prendre TEVA-LEVOFLOXACIN (LÉVOFLOXACINE INJECTABLE) et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Les fluoroquinolones, comme les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN et LÉVOFLOXACINE INJECTABLE, peuvent aggraver les symptômes de myasthénie grave, y compris la faiblesse musculaire et les problèmes respiratoires. Si vous souffrez ou avez déjà souffert de myasthénie grave, ne prenez pas les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN ou la LÉVOFLOXACINE INJECTABLE.

Ces manifestations indésirables ne constituent pas tous les effets secondaires qui ont été rapportés avec la 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		
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
Rare		
Palpitations (battements cardiaques rapides) ou évanouissements		√
Douleur, enflure ou rupture tendineuses		√
Aggravation de la faiblesse musculaire ou des problèmes respiratoires		√
Symptômes de réaction allergique <ul style="list-style-type: none"> • éruptions cutanées • urticaire • démangeaisons • difficulté à respirer ou à avaler • enflure du visage, de la langue ou de la gorge 		√
Symptômes de neuropathie <ul style="list-style-type: none"> • douleur • sensation de brûlure • picotements • engourdissement • faiblesse 		√
Hypoglycémie chez les diabétiques		√
Symptômes d'hypoglycémie <ul style="list-style-type: none"> • étourdissements • faim insatiable • manque de coordination • maux de tête • fatigue • évanouissement 	√	
Symptômes d'hyperglycémie <ul style="list-style-type: none"> • soif excessive • urines très abondantes 	√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
Symptômes de problèmes hépatiques • jaunissement de la peau ou du blanc des yeux • nausées • vomissements • perte de l'appétit • démangeaisons	√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-LEVOFLOXACIN ou de LÉVOFLOXACINE INJECTABLE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés TEVA-LEVOFLOXACIN dans un contenant fermé hermétiquement, entre 15 °C et 30 °C.

Rangez hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption. De façon générale, tous les médicaments doivent être retournés au pharmacien une fois la date de péremption échue.

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 de 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

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :
 1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais)
 1 (877) 777-9117 (français)
 ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
 Teva Canada Limitée
 30 Novopharm Court
 Toronto (Ontario)
 Canada M1B 2K9

Dernière révision : Le 22 février 2016