

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr SANDOZ LEVOFLOXACIN**

**Comprimés de lévofloxacine**

**Comprimés à 250 mg, 500 mg et 750 mg de lévofloxacine (anhydre)  
sous forme de lévofloxacine hémihydrate**

**Agent antibactérien**

Sandoz Canada Inc.  
110 Rue de Lauzon  
Boucherville, QC, Canada  
J4B 1E6

Date de révision : 17 Septembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 231592

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	20
SURDOSAGE .....	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	29
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>30</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	30
ESSAIS CLINIQUES .....	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	45
TOXICOLOGIE .....	56
RÉFÉRENCES .....	65
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>68</b>

Pr **SANDOZ LEVOFLOXACIN**  
Lévofloxacine

Comprimés de 250 mg, 500 mg et 750 mg

Antibactérien

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants</b>
Orale	Comprimés de 250 mg, 500 mg et 750 mg	Lactose  Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Les comprimés Sandoz Levofloxacin sont indiqués pour le traitement des adultes souffrant des infections bactériennes mentionnées ci-dessous et causées par une souche sensible des microorganismes cités.

**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 bronchite chronique d'origine bactérienne (légère ou modérée) causées par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* ou *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

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

Pneumonie nosocomiale causée par les souches sensibles à la méthicilline suivantes :

*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*,

*Klebsiella pneumoniae*, *Hæmophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*. Un traitement adjuvant peut être administré selon le tableau clinique. On recommande l'administration d'un traitement combiné comprenant une bêtalactamine 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 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 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 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.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de Sandoz Levofloxacin et des autres antibiotiques, il convient d'utiliser Sandoz Levofloxacin seulement contre les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'adaptation du traitement antibiotique. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

**Gériatrie (≥ 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 (< 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**

La lévofloxacine est contre-indiqué 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 personnes qui ont des antécédents de tendinite ou de rupture de tendon associés à l'emploi d'un antibiotique de la famille des quinolones.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS****Mises en garde et précautions importantes**

- 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. 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 (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, ont été associées à des effets invalidants et potentiellement prolongés qui, à ce jour, comprennent entre autres, c'est-à-dire sans s'y limiter, les manifestations suivantes : tendinite, rupture tendineuse, neuropathie périphérique et effets neuropsychiatriques.

**Généralités**

L'administration de lévofloxacine par voie orale et intraveineuse a augmenté l'incidence et la gravité des ostéochondroses chez le rat et le chien immatures. D'autres quinolones produisent des érosions semblables au niveau des articulations portantes et d'autres signes d'arthropathie chez

des animaux immatures de diverses espèces. Par conséquent, la lévofloxacine ne doit pas être prescrite avant la puberté (voir 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).

### **Maladies transmises 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, procainamide) 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)).

#### **Anévrisme aortique et dissection aortique**

Les études épidémiologiques signalent un risque accru d'anévrisme et de dissection aortiques après la prise de fluoroquinolones, en particulier chez les personnes âgées.

Par conséquent, avant d'utiliser une fluoroquinolone chez un patient qui a des antécédents familiaux positifs d'affection anévrismale, un diagnostic d'anévrisme et/ou de dissection aortiques préexistants ou qui présente d'autres facteurs de risque d'anévrisme ou de dissection aortiques (p. ex. syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos de type vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes, maladie de Behçet, hypertension, athérosclérose), il faut en évaluer minutieusement les risques et avantages et tenir compte des autres options thérapeutiques possibles.

En cas de douleur abdominale, thoracique ou dorsale intense soudaine, le patient doit se rendre immédiatement aux urgences et consulter un médecin.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Perturbations de la glycémie**

Des cas de perturbations de la glycémie, dont l'hyperglycémie et l'hypoglycémie symptomatiques, ont été signalés avec l'emploi de fluoroquinolones, incluant la lévofloxacine, habituellement chez des patients diabétiques recevant en concomitance un antidiabétique oral (p. ex. le glyburide) ou de l'insuline. Chez ces patients, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. **DES CAS GRAVES D'HYPOGLYCÉMIE ENTRAÎNANT UN COMA ET PARFOIS LA MORT ONT ÉTÉ SIGNALÉS.** Si une réaction hypoglycémique se produit, interrompre immédiatement l'administration de la lévofloxacine et administrer un traitement approprié.

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**

#### **Diarrhées 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**

On a rapporté de très rares cas d'hépatotoxicité sévère (incluant l'hépatite aiguë et des cas mortels) en période de postcommercialisation chez les patients traités par la lévofloxacine. On n'a observé aucun cas d'hépatotoxicité grave associée au médicament au cours des études cliniques portant sur plus de 7000 patients. Les cas d'hépatotoxicité grave sont généralement survenus dans les 14 jours suivant l'instauration du traitement, et dans les six jours pour la plupart. La majorité d'entre eux n'étaient pas associés à une hypersensibilité. La majorité des cas d'hépatotoxicité mortelle sont survenus chez des patients de 65 ans ou plus et la plupart d'entre eux n'ont pas été associés à une hypersensibilité. Si des signes et des symptômes d'hépatite apparaissent chez un patient, le traitement par la lévofloxacine doit être immédiatement interrompu (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation).

## **Système immunitaire**

### **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques graves et parfois mortelles ont été signalées chez des sujets qui recevaient des quinolones, y compris la lévofloxacine. Ces réactions surviennent souvent après la première dose. Certaines réactions se sont accompagnées de collapsus cardiovasculaire, d'hypotension ou de choc, de convulsions, de perte de connaissance, de fourmillements, d'œdème de Quincke (touchant la langue, le larynx, la gorge ou le visage), d'obstruction des voies aériennes (y compris bronchospasmes, essoufflement et détresse respiratoire aiguë), de dyspnée, d'urticaire, de prurit et d'autres réactions cutanées graves. L'administration de lévofloxacine doit être suspendue dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Une réaction d'hypersensibilité aiguë grave peut nécessiter l'administration d'adrénaline et d'autres mesures de réanimation (oxygène, solutés i.v., antihistaminiques, corticostéroïdes, amines pressives et rétablissement de la perméabilité des voies aériennes, selon l'état clinique) (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Des réactions graves et parfois mortelles — certaines attribuables à une hypersensibilité et d'autres 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, pancytopénie 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 de Sandoz Levofloxacin, 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  $\leq 80$  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, Posologie recommandée et ajustements posologiques, Dysfonction rénale et 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).

### **Sensibilité/ Résistance**

Prescrire Sandoz Levofloxacin à un patient en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et accroît le risque d'apparition de souches résistantes.

### **Populations particulières**

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

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

### **Pédiatrie (< 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 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 (≥ 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 vivacité mentale et de la coordination.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Au cours des essais cliniques nord-américains de phase III regroupant 7537 sujets, l'incidence d'événements indésirables survenus pendant le traitement par la lévofloxacine oral et injectable a été comparable à celle observée avec les agents de comparaison. La majorité des événements indésirables ont été considérés légers à modérés; on a jugé qu'ils étaient graves chez 5,6% des sujets. Parmi les patients qui recevaient des doses multiples de lévofloxacine, 4,2% ont abandonné le traitement à cause d'événements indésirables. L'incidence des effets indésirables liés au médicament a été de 6,7%.

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

insomnie, étourdissements et constipation.

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

### **Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, 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  $\geq 1$  % des patients sous lévofloxacine.

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

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable	% (n = 7537)
<b>Infections et infestations</b>	candidose	1
<b>Affections psychiatriques</b>	insomnie	4 <sup>a</sup>
<b>Affections du système nerveux</b>	céphalées	6
	étourdissements	3
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	dyspnée	1
<b>Affections gastro-intestinales</b>	nausées	7
	diarrhée	5
	constipation	3
	douleur abdominale	2
	vomissements	2
	dyspepsie	2
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	éruption cutanée	2
	prurit	1
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	vaginite	1 <sup>b</sup>

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable	% (n = 7537)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	œdème	1
	réaction au site d'injection	1
	douleur thoracique	1
<sup>a</sup> n = 7274 <sup>b</sup> n = 3758 (femmes)		

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

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 (de 0,1 à 1%) rapportés dans les essais cliniques avec la lévofloxacine**

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable
<b>Affections hématologiques et du système lymphatiques</b>	anémie, thrombopénie, granulocytopénie
<b>Affections cardiaques</b>	arrêt cardiaque, palpitations, tachycardie ventriculaire, arythmie ventriculaire
<b>Affections gastro-intestinales</b>	gastrite, stomatite, pancréatite, œsophagite, gastro-entérite, glossite, colite pseudomembraneuse/ <i>C. difficile</i>
<b>Affections du système immunitaire</b>	réaction allergique
<b>Infections et infestations</b>	candidose génitale
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	hyperglycémie, hypoglycémie, hyperkaliémie
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	tendinites, arthralgies, myalgies, douleurs osseuses
<b>Affections du système nerveux</b>	tremblements, convulsions, paresthésies, vertiges, hypertonie, hyperkinésie, anomalies de la marche, somnolence <sup>a</sup> , syncopes
<b>Affections psychiatriques</b>	anxiété, agitation, confusion, dépression, hallucinations, cauchemars <sup>a</sup> , troubles du sommeil <sup>a</sup> , anorexie, activité onirique anormale <sup>a</sup>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	anomalies de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	épistaxis
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	urticaire
<b>Affections vasculaires</b>	phlébite

<sup>a</sup> n = 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 cristallinienne 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**

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

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

### **Données chez l'enfant**

Au sein d'un groupe de 1534 patients pédiatriques (âgés de 6 mois à 16 ans) traités par la lévofloxacine pour des infections respiratoires, les enfants âgés de 6 mois à 5 ans ont reçu 10 mg/kg de la lévofloxacine deux fois par jour pendant 10 jours environ et les enfants de plus de 5 ans ont reçu 10 mg/kg pendant 10 jours environ jusqu'à un maximum de 500 mg une fois par jour. Le profil des effets indésirables a été similaire à celui observé chez les adultes. Les vomissements et les diarrhées ont été signalés plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes. Cependant, la fréquence des vomissements et des diarrhées a été similaire dans le groupe d'enfants traités par la lévofloxacine et le groupe comparatif d'enfants traités par un antibiotique autre qu'une fluoroquinolone.

Un sous-groupe comprenant 1340 de ces enfants traités par la lévofloxacine pendant 10 jours environ a été inclus dans une étude prospective de surveillance à long terme pour établir l'incidence de pathologies musculosquelettiques définies dans le protocole (arthralgies, arthrites, tendinopathies, anomalies de la marche) sur des périodes de 60 jours et d'un an suivant l'administration de la première dose de lévofloxacine.

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

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

Les effets indésirables identifiés depuis l'homologation de la lévofloxacine sont

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

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

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

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

### **Interactions médicament-médicament**

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

<b>Nom propre</b>	<b>Réf</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Antiacides, sucralfate, cations métalliques, multivitamines	T	<b>Comprimés</b> : 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.
Antidiabétiques	EC	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 (AINS)	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 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie animale).

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
Cyclosporine	EC	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	EC	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.
Probénécide 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 <sub>r</sub> ) 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.

Nom propre	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 : EC = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Interaction théorique.

### **Interactions médicament-aliment**

On peut prendre la lévofloxacine avec ou sans aliments.

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

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

**Effets du médicament sur les essais de laboratoire** Le dosage immunologique des opiacés urinaires à l'aide des trousse 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 Sandoz Levofloxacin pour les patients ayant une fonction rénale normale (ClCr > 80 mL/min) est décrite dans le tableau ci-dessous. Pour les patients qui souffrent d'insuffisance rénale (ClCr ≤ 80 mL/min), se reporter à la sous-section Insuffisance rénale).

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

#### Fonction rénale normale

<b>Infection<sup>†</sup></b>	<b>Dose</b>	<b>Intervalle posologique</b>	<b>Durée du traitement</b>
Exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne	500 mg	q24h	7 jours
	750 mg	q24h	5 jours
Pneumonie extra-hospitalière	500 mg	q24h	7 à 14 jours (10 à 14 jours pour infections graves)
	750 mg <sup>††</sup>	q24h	5 jours
Sinusite	500 mg	q24h	10 à 14 jours
	750 mg <sup>†††</sup>	q24h	5 jours
Pneumonie nosocomiale	750 mg	q24h	7 à 14 jours
Infections de la peau et des annexes cutanées non compliquées	500 mg	q24h	7 à 10 jours
Infections de la peau et des annexes cutanées compliquées	750 mg	q24h	7 à 14 jours
Prostatite bactérienne chronique	500 mg	q24h	28 jours
Infections urinaires compliquées	250 mg	q24h	10 jours
	750 mg <sup>‡</sup>	q24h	5 jours
Pyélonéphrite aiguë	250 mg	q24h	10 jours
	750 mg	q24h	5 jours
Infections urinaires non compliquées	250 mg	q24h	3 jours

<sup>†</sup> CAUSÉE PAR LES MICRO-ORGANISMES DÉSIGNÉS (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

<sup>††</sup> 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*.

<sup>†††</sup> 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.

<sup>‡</sup> 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, Rénal; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques

particuliers, Insuffisance rénale; 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	Dose subséquente
<b>Sinusite aiguë / exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne / pneumonie extra-hospitalière / infections de la peau et des annexes cutanées non compliquées / prostatite bactérienne chronique</b>		
Cl <sub>Cr</sub> 50 à 80 ml/min	Aucun ajustement posologique requis	
Cl <sub>Cr</sub> 20 à 49 ml/min	500 mg	250 mg q24h
Cl <sub>Cr</sub> 10 à 19 ml/min	500 mg	250 mg q48h
Hémodialyse	500 mg	250 mg q48h
DPCA	500 mg	250 mg q48h
<b>Infections urinaires compliquées / pyélonéphrite aiguë</b>		
Cl <sub>Cr</sub> ≥ 20 ml/min	Aucun ajustement posologique requis	
Cl <sub>Cr</sub> 10 à 19 ml/min	250 mg	250 mg q48h
<b>Infections de la peau et des annexes cutanées compliquées / pneumonie nosocomiale / pneumonie extra-hospitalière / exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne / sinusite aiguë / infections urinaires compliquées / pyélonéphrite aiguë</b>		
Cl <sub>Cr</sub> 50 à 80 ml/min	Aucun ajustement posologique requis	
Cl <sub>Cr</sub> 20 à 49 ml/min	750 mg	750 mg q48h
Cl <sub>Cr</sub> 10 à 19 ml/min	750 mg	500 mg q48h
Hémodialyse	750 mg	500 mg q48h
DPCA	750 mg	500 mg q48h
<b>Infections urinaires non compliquées</b>	Aucun ajustement posologique requis	

Cl<sub>Cr</sub> = 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.

$$\text{Hommes : Cl}_{Cr} \text{ (mL/mL)} = \frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \hat{\text{age}})}{\text{Créatinine sérique } (\mu\text{mol/L)}} \times 1,2$$

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 Sandoz Levofloxacin que la dose prescrite, même en cas d'oubli.

### **Administration**

Les comprimés Sandoz 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.

## **SURDOSAGE**

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

Le risque d'intoxication aiguë causée par la lévofloxacin 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 lévofloxacin : ataxie, ptosis, diminution de l'activité locomotrice, dyspnée,

prostration, tremblements et convulsions. L'administration orale de doses supérieures à 1500 mg/kg a causé une importante mortalité chez les rongeurs.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

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

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

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

### **Pharmacodynamie**

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

Deux études ont été menées 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<sub>max</sub>, 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 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 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± ÉT)**

Schéma posologique	N	C <sub>max</sub> (mcg/ml)	T <sub>max</sub> (h)	ASC <sup>j</sup> (mcg·h/ml)	CL/F (ml/min)	Vd/F (L)	t <sub>1/2</sub> (h)	Cl <sub>r</sub> (ml/min)
<b>Dose unique</b>								
250 mg PO <sup>a</sup>	15	2,8 ± 0,4	1,6 ± 1,0	27,2 ± 3,9	156 ± 20	ND	7,3 ± 0,9	142 ± 21
500 mg PO <sup>a†</sup>	23	5,1 ± 0,8	1,3 ± 0,6	47,9 ± 6,8	178 ± 28	ND	6,3 ± 0,6	103 ± 30
500 mg IV <sup>a</sup>	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 PO <sup>cc</sup>	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 IV <sup>c</sup>	4	7,99 ± 1,2 <sup>b</sup>	ND	74,4 ± 8,0	170 ± 19	97,0 ± 14,8	7,5 ± 1,9	ND
<b>Dose multiple</b>								
500 mg q24h PO <sup>a</sup>	10	5,7 ± 1,4	1,1 ± 0,4	47,5 ± 6,7 <sup>x</sup>	175 ± 25	102 ± 22	7,6 ± 1,6	116 ± 31
500 mg q24h IV <sup>a</sup>	10	6,4 ± 0,8	ND	54,6 ± 11,1 <sup>x</sup>	158 ± 29	91 ± 12	7,0 ± 0,8	99 ± 28
500 mg ou 250 mg q24 h IV, patients présentant des infections bactériennes <sup>d</sup>	272	8,7 ± 4,0 <sup>i</sup>	ND	72,5 ± 51,2 <sup>i,x</sup>	154 ± 72	111 ± 58	ND	ND
750 mg q24h PO <sup>cc</sup>	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 IV <sup>c</sup>	4	7,92 ± 0,91 <sup>b</sup>	ND	72,5 ± 0,8 <sup>x</sup>	172 ± 2	111 ± 12	8,1 ± 2,1	ND
<b>500 mg PO dose unique, effets du sexe et de l'âge :</b>								
sexe masculin <sup>e</sup>	12	5,5 ± 1,1	1,2 ± 0,4	54,4 ± 18,9	166 ± 44	89 ± 13	7,5 ± 2,1	126 ± 38
sexe féminin <sup>f</sup>	12	7,0 ± 1,6	1,7 ± 0,5	67,7 ± 24,2	136 ± 44	62 ± 16	6,1 ± 0,8	106 ± 40
jeunes <sup>g</sup>	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 <sup>h</sup>	12	7,0 ± 1,6	1,4 ± 0,5	74,7 ± 23,3	121 ± 33	67 ± 19	7,6 ± 2,0	91 ± 29
<b>500 mg PO dose unique, insuffisants rénaux :</b>								
Cl <sub>r</sub> 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
Cl <sub>r</sub> 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 <sub>r</sub> < 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
<b>750 mg IV dose unique et dose multiple, insuffisants rénaux :</b>								
Dose unique - Cl <sub>r</sub> 50 à 80 ml/min <sup>k</sup>	8	13,3 ± 3,6	ND	128 ± 37	104 ± 25	62,7 ± 15,1	7,5 ± 1,5	ND
Dose multiple q24h - Cl <sub>r</sub> 50 à 80 ml/min <sup>k</sup>	8	14,3 ± 3,2	ND	145 ± 36	103 ± 20	64,2 ± 16,9	7,8 ± 2,0	ND

<sup>a</sup>hommes en bonne santé 18-53 ans;<sup>b</sup>perfusion de 60 minutes pour les doses de 250 mg et de 500 mg, perfusion de 90 minutes pour la dose de 750 mg;<sup>c</sup>hommes en bonne santé 32-46 ans;<sup>cc</sup>hommes en bonne santé 19-51 ans;<sup>d</sup>incluant 500 mg q48 h pour 8 sujets ayant une insuffisance rénale modérée (Cl<sub>r</sub> 20-50 ml/min) et une infection des voies respiratoires ou une infection cutanée;<sup>e</sup>hommes en bonne santé 22-75 ans;<sup>f</sup>femmes en bonne santé 18-80 ans;<sup>g</sup>jeunes hommes et femmes en bonne santé 18-36 ans;<sup>h</sup>hommes et femmes âgés en bonne santé 66-80 ans;<sup>i</sup>valeurs à doses normalisées (à 500 mg), estimées par modélisation pharmacocinétique des populations;<sup>j</sup>ASC<sub>0-∞</sub> à moins d'indication contraire;<sup>k</sup>hommes et femmes 34-54 ans;<sup>x</sup>ASC<sub>0-24 h</sub>;<sup>†</sup>Biodisponibilité absolue; F = 0,99 ± 0,08 pour un comprimé de 500 mg et F = 0,99 ± 0,06 pour un comprimé de 750 mg;

ND = Non déterminé

**Absorption :**

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 uniquotidiennes 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.

**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.

**Élimination :**

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

## **Populations et états pathologiques 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 rénale**

Les paramètres pharmacocinétiques observés après administration de doses orales ou intraveineuses de lévofloxacine chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine  $\leq 80$  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.

**Infection bactérienne :** 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.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Les comprimés Sandoz Levofloxacin devraient être conservés dans un contenant hermétique entre 15 °C et 30 °C. Protéger de l'humidité.

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

### **Formes Posologiques**

Les comprimés Sandoz Levofloxacin 250 mg, contient 250 mg de la lévofloxacine (sous forme de lévofloxacine hémihydrate), sont de couleur terra cotta rose, octogonal, biconvexe, ils portent l'inscription "LVF 250" sur une face.

Les comprimés Sandoz Levofloxacin 500 mg, contient 500 mg de la lévofloxacine (sous forme de lévofloxacine hémihydrate), sont de couleur pêche, octogonal biconvexe, ils portent l'inscription "LVF 500" sur une face.

Les comprimés Sandoz Levofloxacin 750 mg, contient 750 mg de la lévofloxacine (sous forme de lévofloxacine hémihydrate), sont blancs, octogonal biconvexe, ils portent l'inscription "LVF 750" sur une face.

### **Conditionnement**

Les comprimés Sandoz Levofloxacin sont disponible en bouteilles de 50 comprimés de 250 mg et de 750 mg; et en bouteilles de 50 et 100 comprimés de 500 mg.

### **Composition**

Les comprimés Sandoz Levofloxacin contient croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, glycérol dibehenate, hypromellose, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (250 mg et 500 mg seulement), oxyde de fer rouge (250 mg et 500 mg seulement), polyéthylène-glycol, povidone, glycolate d'amidon sodique, talc.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

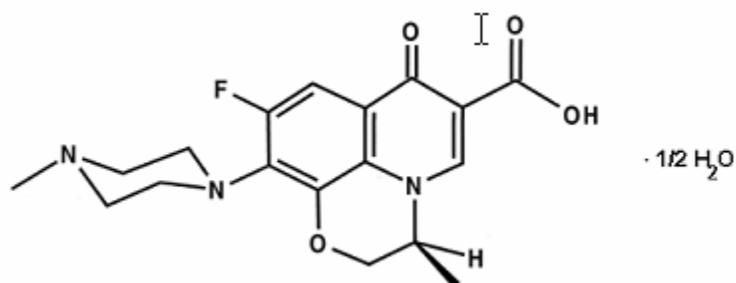
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom commun : Lévofloxacine hémihydrate

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

Formule développée :



Masse moléculaire : 370,4 g/mol (lévofloxacine hémihydrate)

Formule moléculaire :  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

Propriétés physicochimiques : Poudre légèrement jaune, inodore.

**Solubilité** : Peu soluble dans l'eau et en méthanol.

La solubilité de la lévofloxacine dans l'eau dépend du pH

(PDR):  
-pH 2-5, solubilité 100 mg/ml  
-pH 5,8, solubilité 272 mg/ml  
-pH 7,0 et plus, solubilité 30-50 mg/ml

pKa :  
pKa<sub>1</sub>: 6,0  
pKa<sub>2</sub>: 8,2 (4, 5, 6)

Coefficient de partage : log P: - 0,4 (3)

## ESSAIS CLINIQUES

Une étude de bioéquivalence comparative AA05476 a utilisé une étude bi-directionnelle randomisée, croisée et à dose unique, de Sandoz Canada Inc. et Ortho-McNeil Pharmaceutical, Etats-Unis (Levaquin®) 750 mg comprimés de la lévofloxacine dans huit mâle en bonne santé et dix femelles, non enceintes, en bonne santé, dans des conditions de jeûne. La table suivante présente un résumé des données comparatives de disponibilité biologique démontrant la bioéquivalence des comprimés d'essai et de référence.

**Tableau sommaire des données comparatives de disponibilité biologique**

Lévofloxacine ( 1 x 750 mg) De données mesurées Non corrigées pour la concentration Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Comprimés de Lévofloxacine*	Comprimés de Levaquin® †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	66473.02 67651.2 (21.6)	68106.69 69096.8 (18.9)	97.6%	94.4%-100.9%
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	68208.39 69342.4 (21.0)	69870.88 70898.9 (18.5%)	97.6%	94.6%-100.7%
C <sub>max</sub> (ng/mL)	6442.074 6632.22 (22.0)	6760.017 6934.44 (22.0)	95.3%	89.4%-101.6%
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1.882 (46.0)	1.793 (44.0)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	5.919 (17.3)	5.915 (16.4)		

\* Lévofloxacine comprimés de 750 mg, fabriqués pour Sandoz Canada Inc.

† Levaquin® comprimés de 750 mg, fabriqués par Ortho-McNeil Pharmaceutical, USA achetés au États Unis.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %).

### Sinusite aiguë

#### Données démographiques et plans d'essai

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

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

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

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

## Résultats des études

### Schéma thérapeutique de 5 jours

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

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

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

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

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

<sup>d</sup> Population microbiologiquement évaluable

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

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

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

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

### Schéma thérapeutique de 10 à 14 jours

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

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

<sup>a</sup> guérison et amélioration

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

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

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

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)
<i>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 extra-hospitalière

#### Données démographiques et plans d'essai

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

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

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

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

### Résultats des études

#### Schéma thérapeutique de 5 jours

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Schéma thérapeutique de 7 à 14 jours

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

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

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

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

No de l'étude	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
K90-071	218/226 (96,5)	208/230 (90,4)	(-10,7 à -1,3)
M92-075	222/234 (94,9)	ND	ND

<sup>a</sup> guérison et amélioration

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

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

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

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

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

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

## **Exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne**

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

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

N° de l'étude	Plan d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude <sup>a</sup> (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe masculin/ féminin
CAPSS-197	Multicentrique, randomisé, en insu, de non- infériorité	Lévofoxacine orale à 750 mg die x 5 jours	n = 187 <sup>b</sup>	58 (18 à 91)	93/94
		Amoxicilline orale à 875 mg / clavulanate à 125 mg b.i.d. x 10 jours	n = 182 <sup>b</sup>	59 (20 à 85)	88/94
K90-070	Ouvert, randomisé,	Lévofoxacine orale à 488 mg die x 5 à 7 jours	n = 187	59,8 (21 à 89)	107/80

N° de l'étude	Plan d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude <sup>a</sup> (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe masculin/féminin
	témoin actif	Cefaclor oral à 250 mg t.i.d. x 7 à 10 jours	n = 186	61,2 (19 à 89)	108/78
M92-024	Ouvert, randomisé, témoin actif	Lévoﬂoxacine orale à 500 mg die x 5 à 7 jours	n = 248	51,7 (18 à 97)	124/124
		Céfuroxime axétil oral à 250 mg b.i.d. x 10 jours	n = 244	53,1 (18 à 87)	140/104

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

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

## Résultats des études

### Schéma thérapeutique de 5 jours

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

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

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

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

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

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

<sup>e</sup> Population microbiologiquement évaluable

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

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

*Schéma thérapeutique de 7 jours*

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

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

<sup>a</sup> guérison et amélioration

**Tableau 2.18 - Éradication microbiologique dans le cadre d'études de base sur l'exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne – Sujets microbiologiquement évaluable**

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

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

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

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

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
<i>Hæmophilus influenzae</i>	42/44 (95,5)	29/31 (93,5)
<i>Hæmophilus parainfluenzæ</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 æruginosa</i>	9/10 (90,0)	8/9 (88,9)

## Pneumonie nosocomiale

### Données démographiques et plans d'essai

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Données démographiques et plans d'essai

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

N° de l'étude	Plan d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude <sup>a</sup> (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe masculin/féminin
K90-075	Randomisé, ouvert, témoin actif	Lévoﬂoxacine orale à 488 mg die x 7 à 10 jours	n = 231	42,8 (15 à 85)	124/107
		HCl de ciproﬂoxacine oral	n = 238	45,2	118/120

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

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

## Résultats de l'étude

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

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

<sup>a</sup> guérison et amélioration.

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

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

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

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

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

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

## Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées

### Données démographiques et plans d'essai

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite aiguë

### Données démographiques et plans d'essai

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

N° de l'étude	Plan d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude <sup>a</sup> (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe masculin/féminin
CAPSS-349	Multicentrique, randomisé, double insu	Lévofloxacine IV à 750 mg et/ou lévofloxacine orale à 750 mg die x 5 jours	n = 537 <sup>b</sup>	54,0 (18 à 94)	207/330
		Ciprofloxacine IV à 400 mg et/ou ciprofloxacine orale à 500 mg b.i.d. x 10 jours	n = 556 <sup>b</sup>	54,4 (18 à 93)	220/336
L91-058	Randomisé,	Lévofloxacine orale à 250 mg	n = 285	51,7	117/168

N° de l'étude	Plan d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude <sup>a</sup> (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe masculin/féminin
	double insu, témoin actif	die x 10 jours		(18 à 95)	
		Ciprofloxacine orale à 500 mg b.i.d. x 10 jours	n = 282	49,7 (18 à 93)	112/170
L91-059	Randomisé, ouvert, témoin actif	Lévofloxacine orale à 250 mg die x 7 à 10 jours	n = 326	62,5 (19 à 92)	124/202
		HCl de loméfloxacine oral à 400 mg die x 14 jours	n = 324	59,9 (18 à 91)	105/219

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

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

## Résultats de l'étude

### Schéma thérapeutique de 5 jours

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

microbiologique

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

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

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

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

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

Schéma thérapeutique de 10 jours

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

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

<sup>a</sup> guérison et amélioration

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

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

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

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

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

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

## **Infections urinaires non compliquées**

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

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

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

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

## **Résultats de l'étude**

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

Critères de jugement	Lévofoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95%
Taux de succès clinique <sup>a</sup>	154/157 (98,1)	160/165 (97,0)	(-4,8 à 2,6)

Taux d'éradication microbiologique <sup>b</sup>	151/157 (96,2)	153/165 (92,7)	(-8,7 à 1,8)
---	----------------	----------------	--------------

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

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

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

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

### Prostatite bactérienne chronique

#### Données démographiques et plans d'essai

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

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

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

### Résultats de l'étude

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

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

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

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

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

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

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

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

Appareil ou système	Animal	Observations principales
Système nerveux central	souris	<p>≥ 600 mg/kg PO : réduction de l'activité locomotrice spontanée, dépression du SNC, diminution du réflexe du pavillon de l'oreille, diminution des contorsions en réponse à l'acide acétique, incidence accrue de convulsions induites par la strychnine, le pentétrazole et la caféine;</p> <p>≥ 200 mg/kg IV : convulsions après une injection rapide, réduction de l'activité motrice spontanée, du tonus musculaire et de la température corporelle, altération de la posture, accroissement de la fréquence respiratoire et prolongement du temps de sommeil induit par l'hexobarbital</p>
	rat	<p>200 mg/kg IV : inhibition du réflexe conditionné d'évitement</p> <p>200 mg/kg IP : augmentation de l'activité motrice spontanée, abaissement de la posture, agitation accrue.</p>
	lapin	200 mg/kg PO : baisse de la température corporelle
	chat	<p>≥ 6 mg/kg IV : réduction du réflexe spinal</p> <p>≥ 30 mg/kg IV : allongement de la phase d'éveil à l'EEG, décharges épileptiques</p>
Système nerveux autonome	chat	20 mg/kg IV : 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	<p>≥ 6 mg/kg en bolus IV : diminution de la pression sanguine, de la pression ventriculaire gauche et de la profondeur de la respiration.</p> <p>≤ 10 mg/kg en perfusion IV : aucun effet sur la PS;</p> <p>≥ 20 mg/kg en perfusion IV : diminution de la PS, du débit cardiaque et du débit systolique, hausse de l'histamine sérique.</p>
Appareil digestif	souris	200 mg/kg IV : inhibition des mouvements propulsifs gastriques.
	rat	<p>≥ 200 mg/kg PO : réduction du volume de suc gastrique, de l'acidité totale et du débit de la sécrétion de pepsine, hausse du pH du suc gastrique.</p> <p>600 mg/kg : diminution de la vidange gastrique.</p> <p>200 mg/kg, IV : 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.</p>
Voies urinaires	rat	<p>≥ 200 mg/kg PO : diminution du volume urinaire et de l'excrétion des électrolytes</p> <p>200 mg/kg IV : réduction du volume urinaire</p>
Inflammation	rat	600 mg/kg PO : 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.

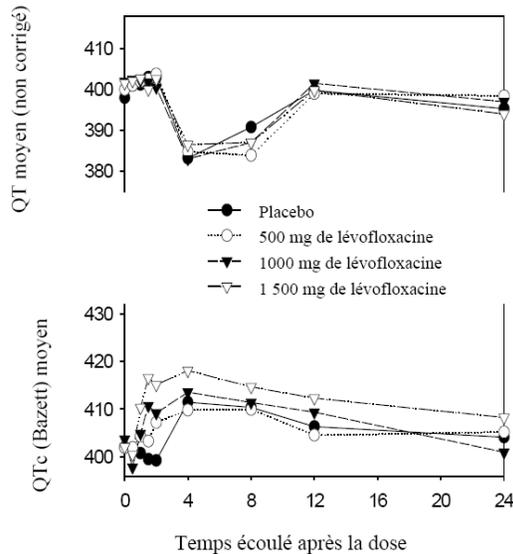
#### **Étude comparative contrôlée par placebo (figure B, données intéressant uniquement la lévofloxacine et le placebo)**

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.

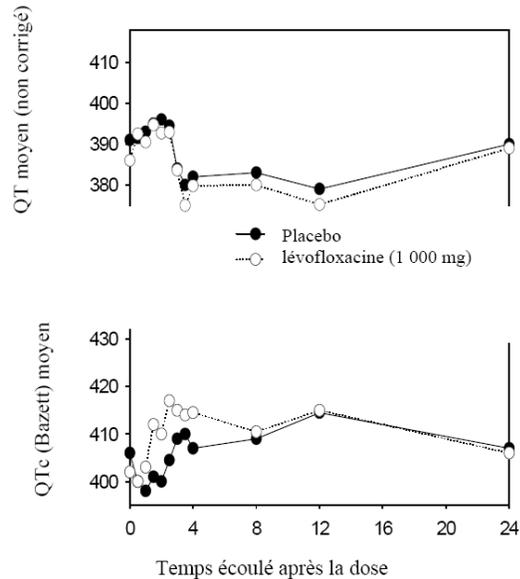
**FIGURE A**

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



**FIGURE B**

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



## Pharmacocinétique

### Absorption

#### Administration orale

La lévofloxacine est absorbée rapidement et presque 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 ± ÉT).

Dose orale (mg)	n	Pic plasmatique (mcg/ml)	Aire sous la courbe (ASC <sub>0-∞</sub> , 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 uniquotidiennes 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 %.

### **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 spongiosa 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 particulières**

#### **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  $\leq 80$  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<sup>a</sup> à l'état d'équilibre prévue chez des insuffisants rénaux et l'ASC chez des sujets jouissant d'une fonction rénale normale.

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

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

### Concentrations urinaires

Concentrations urinaires moyennes  $\pm$  ÉT (mcg/mL) de lévofloxacine après administration d'une dose orale de 500 mg chez des sujets souffrant d'insuffisance rénale<sup>a</sup>.

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

36 - 48 h	< 25	< 25	< 25
-----------	------	------	------

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

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

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

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

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

### **Insuffisance hépatique**

Aucune étude 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 des isolats cliniques**

Micro-organisme	(Nombre d'isolats)	CMI (mcg/ml)		
		50%	90%	Intervalle
<i>Acinetobacter baumannii</i>	(57)	0,120	16,000	0,060 à > 16,000
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	(48)	0,250	0,250	0,030 à 64,000
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	(10)	0,250	0,250	0,125 à 0,500
<i>Citrobacter diversus</i>	(20)	0,030	0,030	0,015 à 0,060
<i>Citrobacter freundii</i>	(50)	0,060	1,000	0,015 à 8,000
<i>Enterobacter spp.</i>	(200)	0,060	0,500	≤ 0,008 à > 16,000
<i>Enterobacter aerogenes</i>	(44)	0,250	0,500	0,060 à 2,000
<i>Enterobacter agglomerans</i>	(13)	0,250	0,250	0,060 à 0,500
<i>Enterobacter cloacae</i>	(97)	0,250	0,500	0,025 à 16,000
<i>Enterococcus spp.</i>	(162)	1,000	> 16,000	0,500 à > 16,000
<i>Enterococcus (Streptococcus) faecalis</i>	(122)	1,000	16,000	0,250 à 64,000
<i>Escherichia coli</i>	(817)	0,030	0,060	≤ 0,008 à > 16,000
<i>Haemophilus influenzae</i>	(94)	0,015	0,015	≤ 0,008 à 0,030
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	(127)	0,250	0,250	0,015 à 1,000
<i>Haemophilus parahemolyticus</i>	(12)	0,250	0,250	0,008 à 0,250
<i>Klebsiella spp.</i>	(345)	0,060	1,000	0,015 à 16,000
<i>Klebsiella oxytoca</i>	(43)	0,250	0,250	0,030 à 2,000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(225)	0,250	0,500	0,060 à 18,000
<i>Legionella pneumophila</i>	(10)		0,030	0,0079 à 0,030
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	(110)	0,250	0,250	0,0150 à 1,000
<i>Morganella morganii</i>	(43)	0,060	1,000	0,0150 à > 16,000
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	(60)	0,250	0,500	0,250 à 0,500
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	(47)	≤ 0,008	0,016	≤ 0,008 à 0,060
<i>Neisseria meningitidis</i>	(13)	0,250	0,250	0,250 à 0,500
<i>Proteus et Providencia spp.</i>	(36)	0,060	1,000	0,015 à > 16,000
<i>Proteus mirabilis</i>	(123)	0,060	0,120	0,015 à 4,000
<i>Proteus vulgaris</i>	(14)	0,250	0,250	0,250 à 0,500
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> †	(378)	1,000	8,000	0,030 à > 16,000
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	(17)	0,500	2,000	0,250 à 4,000
<i>Salmonella spp.</i>	(10)	0,060	0,060	0,060 à 0,250
<i>Serratia spp.</i>	(65)	0,120	0,500	0,030 à > 16,000
<i>Serratia marcescens</i>	(42)	0,250	1,000	0,125 à 4,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	(565)	0,250	0,500	0,125 à 32,000

Micro-organisme	(Nombre d'isolats)	CMI (mcg/ml)		
		50%	90%	Intervalle
<i>Staphylococcus aureus</i> , méthicillino-résistant (SAMR) ††	(25)	0,250	0,500	0,120 à 1,000
<i>Staphylococcus aureus</i> , méthicillino-sensible (SAMS)	(25)	0,250	0,500	0,120 à 0,500
<i>Staphylococcus aureus</i> , oxacillino-résistant	(62)	8,000	> 16,000	0,120 à > 16,000
<i>Staphylococcus aureus</i> , oxacillino-sensible	(367)	0,120	0,500	0,030 à 16,000
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(47)	0,250	8,000	0,250 à 32,000
<i>Staphylococcus epidermidis</i> méthicillino-résistant (SEMR)	(14)	0,250	0,250	0,120 à 0,500
<i>Staphylococcus epidermidis</i> méthicillino-sensible (SEMS)	(12)	0,250	1,000	0,250 à 1,000
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	(16)	0,500	1,000	0,250 à 2,000
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	(43)	2,000	16,000	0,250 à 16,000
<i>Streptococcus</i> (groupe <i>viridans</i> )	(8)	0,750	1,000	0,250 à 1,000
<i>Streptococcus</i> (groupe C)	(28)	0,500	1,000	0,250 à 2,000
<i>Streptococcus</i> (groupe G)	(34)	0,500	1,000	0,250 à 2,000
<i>Streptococcus agalactiae</i>	(96)	1,000	2,000	0,500 à 2,000
<i>Streptococcus milleri</i>	(35)	0,500	1,000	0,250 à 4,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(99)	1,000	1,000	0,500 à 2,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , pénicillino-sensible (CMI ≤ 0,06 mcg/ml) ‡	(2 699)	0,500	1,000	≤ 0,004 à > 8,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , pénicillino-résistant (CMI ≥ 2,0 mcg/ml) ‡	(538)	0,500	1,000	≤ 0,004 à 2,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , clarithromycino-sensible (CMI ≤ 0,25 mcg/ml) ‡	(502)	0,500	1,000	0,250 à > 16,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , clarithromycino-résistant (CMI ≥ 1,0 mcg/ml) ‡	(136)	1,000	2,000	0,12 à 16,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , érythromycinorésistant (CMI ≥ 1,0 mcg/ml) ‡	(27)	1,000	1,000	0,500 à 16,000
<i>Streptococcus pyogenes</i>	(87)	0,500	1,000	0,250 à 2,000
<i>Streptococcus sanguis</i>	(19)	1,000	2,000	0,250 à 2,000

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

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

‡ Selon la classification du NCCLS.

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

## Résistance

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

## 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 de dilution

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<sup>\*1</sup> (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*<sup>a</sup> :

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

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

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*<sup>b</sup> :

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

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

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

<sup>c</sup> Cet intervalle de référence s'applique uniquement à *H. influenzae* ATCC 49247 soumis à une technique de microdilution en milieu liquide à l'aide du milieu HTM<sup>†1</sup>.

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

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

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

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

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

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*<sup>f</sup> :

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

<sup>f</sup> 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 CO<sub>2</sub>.

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.

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

<sup>g</sup> Cet intervalle de référence s'applique uniquement à *Haemophilus influenzae* ATCC 49247 soumis à la méthode des disques utilisant le milieu HTM<sup>\*2</sup>.

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

#### ‡ RÉFÉRENCES

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

## TOXICOLOGIE

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 - Sommaire des études de toxicité aiguë :**

<b>SOUCHE/ESPECE</b>	<b>NOMBRE D'ANIMAUX PAR GROUPE</b>	<b>VOIE</b>	<b>DL<sub>50</sub> mg/kg</b>	<b>PRINCIPAUX SIGNES DE TOXICITÉ</b>
Souris	M-10 F-10	PO	1881 1803	↓ de l'activité locomotrice, ptosis, dépression respiratoire, tremblements, convulsions
Souris	M-10	PO	1943	↓ de l'activité locomotrice, ptosis, prostration, tremblements, convulsions
Rat	M-10 F-10	PO	1478 1507	salivation, ptosis, ↓ de l'activité locomotrice, tremblements, convulsions, dépression respiratoire
Rat	M-10	PO	1754	
Singe	F-2	PO	> 250	selles molles, ↓ transitoire du nombre de plaquettes et ↑ du poids corporel à 250 mg/kg; ↑ transitoire du taux de bilirubine, ↓ du poids corporel et vomissements à 500 mg/kg
Souris	M-10 F-10	IV	268 323	↓ de l'activité locomotrice, ptosis, posture anormale, tachypnée, convulsions, dyspnée
Souris	M-5	IV	244	symptômes précédant la mort : tachypnée, collapsus, dyspnée, convulsions, arrêt respiratoire. Chez les survivants : ↓ de l'activité locomotrice et collapsus
Rat	M-10 F-10	IV	423 395	↓ de l'activité locomotrice, prostration suivie de dépression respiratoire, tachypnée, dyspnée, convulsions, tremblements, salivation
Chien	F-2	IV	200	salivation, dyspnée, convulsions toniques et cloniques, mort par arrêt respiratoire à 200 mg/kg, larmoiement, vomissements, léthargie et tremblements. ↑ du nombre d'hématies, du nombre de leucocytes, des taux d'ALT et de PAL et ↓ du taux de P au jour 2; normalisation des valeurs au jour 8
Singe	F-2	IV	> 200	200 mg/kg : ptosis, vomissements, ↓ de l'activité locomotrice, prostration et anorexie, urine cétonique, protéinurie, ↓ du glucose. 100 mg/kg : ptosis et vomissements

Les signes de toxicité aiguë 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 de toxicité subchronique

Espèce Âge/groupe/nombre Sexe/groupe	Voie d'administration Posologie Durée	Résultats
Rat 4-6 semaines 4 groupes 10 ♀ et 10 ♂/groupe	PO 0, 50, 200, 800 4 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité liée au traitement. <b>Observations cliniques</b> : Salivation, tachetures du poil, pâleur transitoire et hypothermie à 800 mg/kg. ↓ transitoire de la CA chez ♂ traités et ↓ du gain pondéral durant la semaine 1 chez ♂ à 800 mg/kg. <b>Anatomie pathologique</b> : ↑ des leucocytes due à une ↑ des lymphocytes à 800 mg/kg. ↓ des neutrophiles chez ♀ traitées et à 50 et 200 mg/kg chez ♂. ↓ des taux de K <sup>+</sup> , de Cl <sup>-</sup> et d'urée et ↑ des taux de P et d'ALT (surtout à 800 mg/kg). Rapport M:E plus élevé à 800 mg/kg. <b>Micro</b> : ↓ relative du poids du cœur à 800 mg/kg et ↑ du poids du cæcum à 200 et 800 mg/kg. Légère vacuolisation et hypertrophie minimale des hépatocytes à 800 mg/kg et arthropathie (mineure) à 800 mg/kg. NOAEL = 200 mg/kg/jour. IT = 2,8.
Rat 4-5 semaines 4 groupes 20 ♀ et 20 ♂/groupe	PO 0, 20, 80, 320 26 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité liée au traitement. <b>Observations cliniques</b> : Salivation, ↑ des crottes volumineuses et tachetures du poil surtout à 320 mg/kg. ↑ de la CA à 80 et 320 mg/kg, ↑ du taux de conversion alimentaire chez ♀ à 320 mg/kg. <b>Anatomie pathologique</b> : ↓ des neutrophiles chez tous les rats traités, ↑ du taux de glucose (♂ traités), ↓ des taux de triglycérides (320 mg/kg rats), ↓ de β-globuline (rats traités), d'α-globuline (♀ traitées), de Cl <sup>-</sup> (320 mg/kg rats et 80 mg/kg ♀) et de protéines totales (80 et 320 mg/kg ♂), ↑ du pH urinaire à 80 et 320 mg/kg. <b>Micro</b> : ↑ du poids du cæcum liée à la dose, cæcum allongé et/ou distendu et cellules caliciformes de la muqueuse cæcale engorgées. Modification de la flore intestinale et ↓ de l'absorption intestinale des nutriments probablement responsable de la plupart des changements. Pas d'arthropathie. NOAEL = 20 mg/kg/jour. IT = 2,8.
Rat 6 semaines 5 groupes 10 ♀ et 10 ♂/groupe	mélangé à la ration 0, 100, 200, 400, 800 13 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : ↓ du PC à 400 et 800 mg/kg. <b>Anatomie pathologique</b> : ↓ des taux de protéines totales (≥ 200 mg/kg), de globuline et de triglycérides (à 800 mg/kg chez ♂ seulement). ↑ du taux de PAL à 800 mg/kg (♀). <b>Micro</b> : ↓ du poids absolu du foie à ≥ 400 mg/kg (♂), ↑ du poids et distension du cæcum (≥ 100 mg/kg). Pas d'arthropathie. NOAEL = 100 mg/kg/jour. IT = 14.
Rat 4 semaines 3 groupes, 5 ♂/groupe	IV 0, 20, 100 10 jours	Aucune observation particulière.
Rat 4 semaines 4 groupes, 4 ♂/groupe	IV 0, 10, 40, 160 2 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : Rien de particulier. <b>Anatomie pathologique et micro</b> : Cristallurie, ↑ du poids du cæcum et légère ↓ des taux d'AST et d'ALT à 160 mg/kg. Pas d'arthropathie. NOAEL = 40 mg/kg/jour. IT = 5,6.

Espèce Âge/groupe/nombre Sexe/groupe	Voie d'administration Posologie Durée	Résultats
Rat 5 semaines 4 groupes 10 ♀ et 10 ♂/groupe	IV 0, 20, 60, 180 4 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : ↓ transitoire de l'activité spontanée, blépharoptose (♂), ↓ du gain pondéral et de la CA et tuméfaction au point d'injection à 180 mg/kg. <b>Anatomie pathologique</b> : ↓ des taux de protéines totales et d'albumine, du rapport A/G, de l'activité cholinestérase, du taux de protéines urinaires et du nombre d'hématies. ↑ des leucocytes, des réticulocytes et du fibrinogène à 180 mg/kg. Cristallurie. <b>Micro</b> : ↓ du poids du thymus, du foie, du cœur, des ovaires et du cerveau à cause d'une ↓ du gain pondéral. ↑ du poids du cæcum à 60 et 180 mg/kg. Arthropathie à 60 et 180 mg/kg. NOAEL = 20 mg/kg/jour. IT = 2,8.
Rat 6 semaines 4 groupes 10 ♀ et 10 ♂/groupe	IV 0, 10, 30, 90 13 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : Légère ↓ de la CA à 30 et 90 mg/kg (♂). <b>Anatomie pathologique</b> : Légère ↓ des taux de protéines totales, de phospholipides et de cholestérol à 90 mg/kg (♂) due à une ↓ de la CA. Légère ↑ du rapport A/G et du taux d'albumine à 30 et 90 mg/kg (♂). Cristallurie à 30 et 90 mg/kg (♂) et à 90 mg/kg (♀). <b>Micro</b> : ↑ du poids du cæcum, arthropathie bénigne à 90 mg/kg. NOAEL = 30 mg/kg/jour. IT = 4,2.
Chien 4-5 mois 5 groupes 3 ♂/groupe	IV 0, 2, 4, 15, 60 2 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : Effets de type histaminique à 15 et 60 mg/kg, ↓ du gain pondéral et de la CA à 60 mg/kg. <b>Anatomie pathologique</b> : ↑ du taux plasmatique de fibrinogène et de la densité de l'urine; ↓ du taux de fer sérique. <b>Micro</b> : ↓ du poids absolu du foie à 60 mg/kg et ↓ du poids absolu et relatif des testicules à 4, 15 et 60 mg/kg; formation de thrombus dans les vaisseaux injectés à 60 mg/kg, arthropathie et retard de la maturation des testicules à ≥ 4 mg/kg. NOAEL = 2 mg/kg/jour. IT = 0,28.
Chien 18 mois 3 groupes 3 ♂/groupe	IV 0, 10, 30 2 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : Effets de type histaminique et ↓ de l'activité à 10 et 30 mg/kg. Disparition des signes 30 min après l'administration sauf la baisse d'activité. <b>Anatomie pathologique</b> : Rien de particulier. <b>Micro</b> : Rien de particulier. NOAEL pour arthropathie = 30 mg/kg/jour. IT = 4,2.
Chien 7-8 mois 4 groupes 3 ♀ et 3 ♂/groupe	perfusion 0, 3, 10, 30 4 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : Effets de type histaminique de façon proportionnelle à la dose. <b>Anatomie pathologique</b> : Rien de particulier. <b>Micro</b> : Arthropathie à ≥ 10 mg/kg/jour. NOAEL = 3 mg/kg/jour. IT = 0,42.
Singe 2-4 ans 4 groupes 3 ♀ et 3 ♂/groupe	PO 0, 10, 30, 100 4 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques et anatomie pathologique</b> : Salivation et diarrhée à 100 mg/kg. Présence occasionnelle de ce qui semble être du sang dans l'urine chez certains animaux. Légère perte de poids, hypertrophie des surrénales chez un singe et faible pH urinaire chez deux singes à 100 mg/kg/jour. <b>Micro</b> : Rien de particulier. NOAEL = 30 mg/kg/jour. IT = 4,2.

Espèce Âge/groupe/nombre Sexe/groupe	Voie d'administration Posologie Durée	Résultats
Singe 2-4 ans 4 groupes 4 ♀ et 4 ♂/groupe	PO 0, 10, 25, 62,5 26 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : ↓ de la CA chez un mâle à la forte posologie durant la première moitié de l'étude. <b>Anatomie pathologique et micro</b> : Rien de particulier. NOAEL = 62,5 mg/kg/jour. IT = 8,75.
Singe 2-4 ans 4 groupes 3 ♀ et 3 ♂/groupe	IV 0, 10, 25, 63 4 semaines	<b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : Selles molles et légère ↓ de la CE à 25 et 63 mg/kg; ptosis, inactivité occasionnelle et ↓ de la CA (♀) à 63 mg/kg. <b>Anatomie pathologique</b> : Rien de particulier. <b>Micro</b> : Rien de particulier. NOAEL = 10 mg/kg/jour. IT = 1,4.

Posologie = mg/kg/j; Micro = observations macroscopiques et microscopiques; NOAEL = niveau sans effet nocif observé; IT = indice thérapeutique : rapport entre la dose toxique et la dose thérapeutique projetée chez l'être humain (calculé d'après la dose journalière maximum de 500 mg et un poids de 70 kg); ALT = alanine-aminotransférase; PAL = phosphatase alcaline; AST = aspartate-aminotransférase; A/G = rapport albumine/globuline; CA = consommation alimentaire; CE = consommation d'eau; PC = poids corporel; M:E = myéloïdes:érythroïdes; K<sup>+</sup> = potassium; Cl<sup>-</sup> = chlore; P = phosphore; Fe = fer.

### Pouvoir carcinogène

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

### Pouvoir mutagène

La lévofloxacin 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 de fertilité et de capacité reproductrice**

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

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

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

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

Étude <sup>a</sup>	Toxicité maternelle	Embryotoxicité/fœtotoxicité	Tératogénicité
Voie orale, gavage, rat 0, 10, 90, 810 mg/kg/jour 36 ♀/groupe	Salivation, horripilation, alopecie, poil en mauvais état, selles molles, hyperurésie et/ou larmoiement à 90 et 810 mg/kg. ↓ du gain pondéral à 810 mg/kg, ↓ de la CA à ≥ 90 mg/kg, ↑ de la CE à 810 mg/kg, hypertrophie du cæcum à ≥ 90 mg/kg. NOAEL = 10 mg/kg/jour.	Aucun effet sur la survie, le délai de sevrage, la maturation sexuelle, le développement ou la capacité de reproduction chez la génération F <sub>1</sub> . ↓ du PC moyen des rats à la naissance (♂ et ♀) aux jours 63-77 après la parturition (♀) à 810 mg/kg. ↑ de la mortalité fœtale et ↓ du poids des fœtus à 810 mg/kg. La toxicité maternelle à 810 mg/kg a entraîné le retard de l'ossification du sternum, des métatarses, des phalanges proximales et des vertèbres caudales.	Aucune

Étude <sup>a</sup>	Toxicité maternelle	Embryotoxicité/fœtotoxicité	Tératogénicité
Voie intraveineuse, rat 0, 10, 40, 160 mg/kg/jour 36 ♀/groupe	↓ de la CA à 40 mg/kg (jours 7-12 seulement) et à 160 mg/kg. Queue enflée (point d'injection) et ↑ de la CE à 160 mg/kg. NOAEL = 10 mg/kg/jour (mères).	La toxicité chez les mères a causé un retard de l'ossification du sternum et des vertèbres caudales. Aucun autre effet. NOAEL = 40 mg/kg/jour (fœtus), ≥ 160 mg/kg/jour (rats).	Aucune
Voie orale, gavage, lapin 0, 5, 16, 50 mg/kg/jour 16 ♀/groupe	↓ de la CA et du gain pondéral à 50 mg/kg, ↓ transitoire de la CA à 16 mg/kg, ↑ du nombre de résidus placentaires à 50 mg/kg; 4 mères ont avorté. NOAEL = 5 mg/kg/jour (mères).	Aucun effet indésirable. NOAEL = 50 mg/kg/jour (fœtus).	Aucune
Voie intraveineuse, lapin 0, 6,25, 12,5, 25 mg/kg/jour 20 ♀/groupe	↓ transitoire du PC et de la CA à 25 mg/kg au début de la gestation (jours 6-9). NOAEL = 12,5 mg/kg/jour (toxicité maternelle).	Aucun effet indésirable. NOAEL = 25 mg/kg/jour (toxicité sur le développement).	Aucune

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

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

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

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

CA = consommation alimentaire; CE = consommation d'eau; 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 18e 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 lévofloxacine a exercé des effets phototoxiques de gravité semblable à ceux de l'ofloxacine mais moins marqués que ceux de certaines autres quinolones étudiées. L'administration orale d'une dose unique de 800 mg/kg de lévofloxacine suivie d'une exposition aux rayons UVA a provoqué une rougeur et une tuméfaction des oreilles.

#### Cristallurie

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

#### Effets cardiaques

Chez l'homme, la lévofloxacine présente une faible interaction avec le canal HERG. La CI50 de la lévofloxacine relativement à l'inhibition du canal potassique HERG humain est de 915  $\mu$ M. Aux doses thérapeutiques de 250, 500 et 750 mg, la concentration plasmatique maximale de lévofloxacine libre va de 6  $\mu$ M pour une seule dose orale de 250 mg, à 12  $\mu$ M et à 15  $\mu$ 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  $\mu$ M, la lévofloxacine 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 lévofloxacine n'a induit aucune arythmie ventriculaire. L'administration de lévofloxacine 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<sub>90</sub>).

## 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, Amaraunga D, Manolz A, Lawrence LE, Wira E, Barrett JF. Levofloxacin: A review of its antibacterial activity. *Recent Res Devel in Antimicrob Agents and Chemother* 1996; 1:391-439.

12. Lee L-J, Sha X, Gotfried MH, Howard JR, Dix RK, Fish DN. Penetration of levofloxacin into lung tissue after oral administration to subjects undergoing lung biopsy or lobectomy. *Pharmacotherapy* 1998; 18(1): 35-41.
13. Sydnor TA, Kopp EJ, Anthony KE, LoCoco JM, Kim SS, Fowler CL. An open-label assessment of the activity of levofloxacin for the treatment of acute community-acquired bacterial sinusitis in adults. *Annals of Allergy, Asthma & 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. Monographie de LEVAQUIN® par Janssen Inc., Canada. Date de révision : 13 août 2014.
  23. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. Desrosiers et al. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 2011, 7:2.
  24. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care. O'Donnell et al. *Can Respir J* 2008; 15 (Suppl A): 1A-8A.
  25. Teva Canada Limitée. TEVA-LEVOFLOXACIN, Monographie de Produit, Numéro de contrôle de la présentation : 226600, Date de révision : 17 juillet 2019.

**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT CI-APRÈS, AFIN  
DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE PRODUIT DE MANIÈRE EFFICACE ET  
SANS DANGER**

**RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS**

**PrSandoz Levofloxacin**  
(Comprimés de lévofloxacine)

Lisez le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre Sandoz Levofloxacin, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre médecin et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur Sandoz Levofloxacin.

**Mises en garde et précautions importantes**

Consultez votre médecin dans les cas suivants :

- Vous avez une réaction allergique grave à la lévofloxacine ou à des antibiotiques semblables, comme la ciprofloxacine, la moxifloxacine, etc.
- Vous souffrez de crises épileptiques (convulsions). Si vous êtes atteint d'un problème touchant le cerveau, y compris l'épilepsie, mentionnez-le à votre médecin; il vous dira alors si vous pouvez utiliser ce médicament.
- Vous avez des troubles musculaires (p. ex. faiblesse musculaire ou problème articulaire). Ne prenez pas de lévofloxacine si vous souffrez ou avez déjà souffert de myasthénie grave.
- Vous avez des antécédents d'inflammation d'un tendon (cordon fibreux qui relie les muscles aux os) ou de rupture tendineuse. Le risque de problème tendineux est plus élevé si vous avez plus de 60 ans, si vous prenez certains stéroïdes, ou encore si vous avez subi une transplantation rénale, cardiaque ou pulmonaire.
- Vous avez des antécédents familiaux de syndrome du QT long (prolongation des pulsations cardiaques à l'électrocardiogramme).

**À quoi Sandoz Levofloxacin sert-il?**

Sandoz Levofloxacin fait partie d'un groupe d'antibiotiques appelés quinolones. Ce médicament est utilisé pour traiter certaines infections bactériennes dans les régions suivantes:

- Reins;
- Voies urinaires (vessie ou prostate);
- Sinus;
- Poumons.

### **Comment Sandoz Levofloxacin agit-il?**

Sandoz Levofloxacin fait partie d'un groupe d'antibiotiques appelés quinolones qui :

- interrompent la croissance des bactéries;
- tuent les bactéries;
- réduisent l'infection.

Certaines infections, comme le rhume ordinaire, sont causées par des virus. Sandoz Levofloxacin ne tue pas les virus.

### **Quels sont les ingrédients de Sandoz Levofloxacin?**

L'ingrédient médicamenteux est :

Lévofloxacine (sous forme de lévofloxacine hémihydrate).

Les ingrédients non médicinaux sont :

Croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, glycérol dibéhénate, hypromellose, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (250 mg et 500 mg seulement), oxyde de fer rouge (250 mg et 500 mg seulement), polyéthylène-glycol, povidone, glycolate d'amidon sodique, talc.

### **Sandoz Levofloxacin est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Les comprimés Sandoz Levofloxacin de 250 mg sont de couleur terra cotta rose; ceux de 500 mg sont de couleur pêche et ceux de 750 mg sont blancs.

### **Vous ne devriez pas prendre Sandoz Levofloxacin si :**

- vous êtes allergique à ce médicament ou à tout autre antibiotique de la famille des quinolones (comme la ciprofloxacine ou la moxifloxacine);
- vous avez des antécédents d'infection d'un tendon (tendinite) ou de rupture de tendon. Cet état cause de la douleur dans la partie extérieure de l'articulation des épaules, des coudes, des poignets, des genoux des talons, etc.

**Avant de prendre Sandoz Levofloxacin, vous devriez consulter votre professionnel de la santé. Cela vous permettra de faire bon usage du médicament et d'éviter, peut-être, certains effets secondaires.**

### **Informez-les de tous vos problèmes de santé, par exemple :**

- si vous avez des problèmes de reins;
- si vous souffrez d'épilepsie;
- si vous avez des convulsions (crises épileptiques) ou en avez déjà eu;
- si vous avez déjà eu des problèmes de rythme ou de fréquence cardiaques ou de faible taux de potassium;
- si vous êtes diabétique et que vous prenez un médicament antidiabétique (lequel pourrait modifier votre taux de sucre dans le sang);
- 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);
- si vous avez des antécédents de problèmes tendineux associés à des antibiotiques;
- si vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse;
- Si vous allaitez ou planifiez le faire. Demandez à votre médecin comment nourrir votre enfant durant votre traitement par Sandoz Levofloxacin.
- si vous avez un anévrisme aortique, c.-à-d. une dilatation anormale de la paroi d'un gros vaisseau sanguin appelé aorte;
- si vous-même ou un membre de votre famille présentez un trouble anévrysmal, c.-à-d. une dilatation anormale de la paroi d'un gros vaisseau sanguin quelconque;
- si vous avez une dissection aortique, c.-à-d. une déchirure dans la paroi de l'aorte;
- si vous êtes atteint de l'une ou l'autre des affections suivantes : syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos de type vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes ou maladie de Behçet;
- si vous faites de l'hypertension;
- si vous souffrez d'athérosclérose, c.-à-d. d'un durcissement des vaisseaux sanguins.

### **Autres mises en garde importantes**

#### Perturbation de la glycémie :

Les médicaments tels que Sandoz Levofloxacin peuvent entraîner des hausses ou des baisses de la glycémie chez les diabétiques. De graves cas d'hypoglycémie (taux de sucre trop bas dans le sang) ayant entraîné le coma ou la mort ont été observés avec des médicaments tels que Sandoz Levofloxacin. Si vous êtes diabétique, mesurez souvent votre glycémie pendant la prise de Sandoz Levofloxacin.

Si vous êtes diabétique, vous pourriez avoir une **réaction hypoglycémique** (diminution du taux de sucre dans le sang) avec les symptômes courants suivants :

- des étourdissements;
  - une faim insatiable;
  - un manque de coordination;
  - des maux de tête;
  - de la fatigue;
  - des évanouissements; ou
- une réaction hyperglycémique (augmentation du taux de sucre dans le sang) avec les symptômes courants suivants :
- une soif excessive;
  - une production excessive d'urine.

- Les quinolones, dont Sandoz Levofloxacin, ont été associées à une dilatation de la paroi de certains gros vaisseaux sanguins (anévrisme aortique ou anévrisme des artères périphériques) et à la dissection aortique (déchirure de la paroi de l'aorte).
  - Le risque que ces problèmes se présentent sont plus élevés :
    - si vous êtes une personne âgée

- si vous avez une affection anévrysmale ou si un membre de votre famille en a déjà eu une
  - si vous avez un anévrysme ou une dissection aortiques
  - si vous êtes atteint de l'une ou l'autre des affections suivantes : syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos de type vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes ou maladie de Behçet
  - si vous faites de l'hypertension ou souffrez d'athérosclérose
- Si vous éprouvez une douleur intense soudaine au niveau de l'abdomen, du torse ou du dos, une sensation pulsatile dans votre abdomen, des étourdissements ou une perte de conscience, obtenez une aide médicale d'urgence.

### **Quels sont les effets secondaires possibles (liés à l'utilisation de Sandoz Levofloxacin)?**

#### Effets secondaires contraignants

- Sensation de tête légère
- Insomnie (difficulté à dormir)
- Cauchemars

### **Vous devez appeler votre médecin si l'une ou l'autre des réactions suivantes se manifestent:**

#### Réaction allergique :

Si vous présentez :

- 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
- tout autre symptôme d'allergie se manifeste.

### **Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin**

#### Utilisation de machinerie lourde :

Sandoz Levofloxacin peut causer des étourdissements. Vous devez donc savoir comment vous réagissez au médicament avant :

- de conduire un véhicule;
- d'actionner de la machinerie dans le cadre de votre travail;
- d'exercer des tâches qui exigent de la vigilance ou de la coordination.

#### Exposition au soleil :

Vous devez éviter de vous exposer au soleil ou à une source artificielle d'éclairage ultraviolet pendant que vous prenez Sandoz Levofloxacin. Si vous sortez au soleil, utilisez un écran solaire et portez des vêtements protecteurs.

**Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

**Les agents suivants peuvent interagir avec Sandoz Levofloxacin :**

- antiacides, multi-vitamines or produits contenant un métal (comme l'aluminium, le calcium, le fer, le magnésium ou le zinc). Consulter la section Comment Sandoz Levofloxacin se prend-il?
- médicaments utilisés pour le traitement des ulcères (comme le sucralfate). Consulter la section Comment Sandoz Levofloxacin se prend-il?
- médicaments utilisés contre les brûlures d'estomac ou la goutte (comme le probénécid, la cimétidine, etc);
- médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme ou d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) (comme la théophylline);
- médicaments antiarthritiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] comme l'ibuprofène, le naproxène);
- médicaments pour normaliser les taux de glycémie (comme la metformine, le gliclazide, l'insuline, etc).
- médicaments pour traiter les troubles cardiaques;
- anticoagulants (médicaments pour éclaircir le sang, comme la warfarine, etc.), car ces agents peuvent vous prédisposer aux troubles de saignement.

**Ce médicament peut perturber certaines épreuves de laboratoire (comme le dépistage urinaire des opiacés) et causer des résultats faussement positifs.**

**Comment Sandoz Levofloxacin se prend-il?**

Vous devez avaler le comprimés entier, avec ou sans aliments. Essayez de prendre votre comprimé à la même heure chaque jour, avec beaucoup de liquide, à moins d'indications contraires de votre médecin. Ne partagez pas votre médicament avec une autre personne.

Des antibactériens comme Sandoz Levofloxacin traite seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales. Bien que vous puissiez vous sentir mieux dès les premiers jours du traitement, il est important de continuer à prendre Sandoz Levofloxacin en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation abusive ou inappropriée de Sandoz Levofloxacin peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par Sandoz Levofloxacin (résistance), ce qui signifie que ce médicament pourrait ne pas fonctionner pour vous lors d'une utilisation ultérieure.

Informez-vous auprès de votre pharmacien au sujet des autres produits que vous prenez. Certains médicaments pourraient affecter la façon dont votre organisme absorbe Sandoz Levofloxacin. Prenez Sandoz Levofloxacin au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de ces médicaments. À titre d'exemples : les vitamines/minéraux (y compris les suppléments de fer et de zinc), et les produits contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium (comme les antiacides, les suppléments de calcium).

**Dose habituelle chez l'adulte :**

Ce médicament se prend par la bouche, selon les directives de votre médecin.

La posologie et la durée du traitement dépendront de votre fonction rénale, de votre état de santé et de votre réponse au traitement. Selon votre état de santé, le traitement pourrait durer 3, 5, 7, 10, 14 ou 28 jours.

**Si votre état ne s'améliore pas, faites-le savoir à votre médecin.**

### 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.
---

Les symptômes du surdosage comprennent notamment des étourdissements intenses.

### Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose, prenez-la aussitôt que possible après vous en être rendu compte, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, laissez tomber la dose oubliée et poursuivez votre traitement selon l'horaire habituel. Autrement dit, ne prenez pas deux doses en même temps pour vous rattraper.

### Quels sont les effets secondaires possibles de Sandoz Levofloxacin?

D'autres effets secondaires que ceux mentionnés dans le présent feuillet peuvent survenir avec Sandoz Levofloxacin. Si vous éprouvez un effet secondaire qui ne figure pas aux présentes, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence
	Dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENTS</b>			
Nausées	√		
Maux de tête	√		
Diarrhée (selles molles à liquides)	√		
Insomnie (manqué de sommeil)	√		
Étourdissements (sommolence, sensation de tête légère)	√		
Constipation (selles dures)	√		
<b>FRÉQUENTS</b>			
Douleur ou malaise abdominaux ou gastriques	√		
Vomissements	√		

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence
	Dans les cas graves	Dans tous les cas	
Dyspepsie (malaise ou douleur dans la partie supérieure de l'abdomen)	√		
Dyspnée (souffle court)	√		
Moniliase (infection à la levure dans la bouche ou la gorge)	√		
Éruptions cutanées	√		
Prurit (démangeaisons)	√		
Démangeaisons et écoulement vaginaux	√		
Oedème (enflure cause par un excès de liquide dans le corps)	√		
Douleur à la poitrine	√		
<b>RARES</b>			
Crampes ou douleurs gastriques (graves)		√	
Agitation (mouvements inutiles)		√	
Ampoules		√	
Confusion		√	
Diarrhée (aqueuse et grave) pouvant aussi être sanguinolente		√	
Sentiment que vos pensées sont entendues par autrui ou qu'une autre personne contrôle votre comportement		√	
Fièvre		√	
Douleur, inflammation ou enflure intéressant les mollets, les épaules ou les mains et comprenant la rupture tendineuse ou l'inflammation d'un tendon (tendinite)		√	
Rougeur et enflure de la peau		√	
Hallucinations visuelles, auditives ou cénesthésiques		√	
Sensation de brûlure cutanée		√	
Modifications importantes de l'humeur ou de l'état mental		√	
Neuropathie (problèmes touchant les nerfs, p. ex. douleur, sensation de brûlure, picotement, engourdissement ou faiblesse)		√	
Éruptions, démangeaisons ou rougeurs cutanées – sensibilité au soleil (photosensibilité), pouvant se manifester		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence
	Dans les cas graves	Dans tous les cas	
par une éruption cutanée ou un coup de soleil grave			
Tremblements		√	
Comportement inhabituel		√	
Maux de tête intenses/persistants			√
Changements visuels			√
Tremblements, crises épileptiques (convulsions)			√
Étourdissements prononcés, évanouissement			√
Fréquence cardiaque rapide/irrégulière			√
Modifications de l'état mental <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anxiété</li> <li>• Confusion</li> <li>• Dépression</li> <li>• Agitation</li> <li>• Agité ou nerveux</li> <li>• Idées ou gestes suicidaires</li> <li>• Hallucinations</li> <li>• Incapacité à penser clairement ou à porter attention</li> <li>• Perte de mémoire</li> <li>• Paranoïa ou perte de contact avec la réalité</li> </ul>		√	
Troubles neurologiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crises convulsives (convulsions)</li> <li>• Tremblements</li> </ul>		√	
Hausse de la pression intracrânienne : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vision brouillée ou double</li> <li>• Maux de tête</li> <li>• Nausées</li> </ul>		√	
Hypoglycémie (taux de sucre sanguin bas): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Changement de l'humeur</li> <li>• Changement visuel</li> <li>• Confusion</li> <li>• Étourdissements</li> </ul>		√	

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence
	Dans les cas graves	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fréquence cardiaque élevée</li> <li>• Sensation d'évanouissement</li> <li>• Maux de tête</li> <li>• Faim</li> <li>• Tremblements</li> <li>• Sudation</li> <li>• Faiblesse</li> </ul>			
Signes de problèmes hépatiques (p. ex. nausées/vomissements persistants, douleur stomacale/abdominale, fatigue inhabituelle, jaunissement des yeux ou de la peau, urines foncées)			√
Anévrisme aortique (dilatation anormale de la paroi d'un gros vaisseau sanguin appelé aorte)/dissection aortique (déchirure de l'aorte) : étourdissements, perte de conscience, sensation pulsatile dans l'abdomen, douleur intense d'apparition soudaine au niveau de l'abdomen, du torse ou du dos.			√

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas sur cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets indésirables**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*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.*

**Conservation :**

Les comprimés Sandoz Levofloxacin devraient être conservés dans un contenant hermétique entre 15 °C et 30 °C. Protéger de l'humidité.

Ranger 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 échu.

**Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Levofloxacin :**

Pour obtenir une copie de ce document et la monographie complète de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, contactez : Sandoz Canada Inc., au 1-800-361-3062

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :

110, Rue de Lauzon,  
Boucherville (QC) Canada  
J4B 1E6

ou par courriel à :

[medinfo@sandoz.com](mailto:medinfo@sandoz.com)

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 17 Septembre 2019