

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

P/LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSEÀ 5 % INJECTABLE

Lévofloxacine

5 mg/mL, solution stérile pour perfusion intraveineuse

Agent antibactérien

Lévofloxacine (J01MA12)

Hikma Canada Limited
5995 Avebury Road, Suite 804
Mississauga, Ontario
L5R 3P9

Date d'approbation initiale :
29 mars 2023
Date de révision :
4 avril 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 267018

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Population pédiatrique	6
1.2 Population gériatrique	6
2 CONTRE-INDICATIONS	6
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	6
4 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Allaitement	17
7.1.3 Population pédiatrique	17
7.1.4 Population gériatrique	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1 Aperçu des effets indésirables	18
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	18
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants	19

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	20
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	21
8.5	Effets indésirables observés après la mise sur le marché	21
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	22
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	22
9.4	Interactions médicament-médicament.....	23
9.5	Interactions médicament-aliment	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	25
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	25
10.1	Mode d'action.....	25
10.2	Pharmacodynamie	26
10.3	Pharmacocinétique	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	30
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	30
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	31
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	31
14	ESSAIS CLINIQUES.....	32
15	MICROBIOLOGIE.....	51
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	57
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	65
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	66

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections bactériennes suivantes, causées par des souches sensibles des micro-organismes cités.

Remarque : comme les formes intraveineuse (i.v.) et orale sont interchangeable, l'administration i.v. est recommandée uniquement lorsqu'elle offre une voie d'administration avantageuse pour le patient (p. ex. si le patient ne peut pas tolérer une forme orale).

Afin de limiter l'apparition de bactéries résistantes au médicament et de maintenir l'efficacité de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE et d'autres agents antibactériens, il convient de recourir à LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE uniquement pour le traitement d'infections connues pour être causées par des bactéries sensibles à cet agent ou fortement suspectées d'être causées par ces dernières. Les résultats des cultures et des antibiogrammes doivent être pris en compte, s'ils sont connus, lors de la sélection ou de la modification du traitement antibactérien. En l'absence de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient contribuer à faciliter le choix empirique du traitement.

- **Infections des voies respiratoires supérieures**

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

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE ne doit être utilisé qu'en l'absence de toute autre option thérapeutique et à la condition que le tableau clinique réponde aux critères diagnostiques de la sinusite bactérienne aiguë. ¹

- **Infections des voies respiratoires inférieures**

Exacerbations aiguës de bronchite chronique d'origine bactérienne (légères à modérées) causées par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Hæmophilus influenzae*, *Hæmophilus parainfluenzae* ou *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. **LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE ne doit pas être prescrit à des patients présentant des exacerbations aiguës de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) d'origine bactérienne simple ou non compliquées (c.-à-d. chez les patients atteints de MPOC sans facteurs de risque sous-jacents).**²

Pneumonie extra-hospitalière (légère, modérée ou sévère) causée par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (y compris les souches résistantes à la pénicilline), *Hæmophilus influenzae*, *Hæmophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ou *Mycoplasma pneumoniae* (voir [4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14. ESSAIS CLINIQUES](#)).

¹ Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. Desrosiers *et al.*, *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2011, 7:2.

² 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.

Pneumonie nosocomiale causée par *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hæmophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*. Un traitement adjuvant devrait être instauré selon le tableau clinique. Dans les cas où la présence de *Pseudomonas aeruginosa* est documentée ou suspectée, il est recommandé d'administrer un traitement d'association comportant une bêta-lactamine agissant contre les bactéries du genre *Pseudomonas*.

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE n'est pas indiqué contre la bronchite aiguë.

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

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

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

- **Infections des voies urinaires**

Infections compliquées des voies urinaires (légères à modérées) causées par *Enterococcus (Streptococcus) faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* ou *Pseudomonas aeruginosa* (voir [4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14. ESSAIS CLINIQUES](#)).

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

Pyélonéphrite aiguë (légère à modérée) causée par *Escherichia coli* (voir [4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14. ESSAIS CLINIQUES](#)).

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

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE ne doit être utilisé pour traiter la cystite bactérienne aiguë non compliquée qu'en l'absence de toute autre option thérapeutique disponible. Une culture d'urine doit être pratiquée avant d'initier le traitement afin de confirmer la sensibilité des germes en cause à la lévofloxacine.

Des cultures et des antibiogrammes appropriés doivent être réalisés avant de démarrer le traitement afin d'isoler et identifier les germes en cause et de déterminer leur sensibilité à la lévofloxacine. Le traitement par la lévofloxacine pourra être initié avant de connaître les résultats de ces tests et une fois les résultats disponibles, l'antibiothérapie sera ajustée en conséquence et poursuivie.

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

1.1 Population pédiatrique

Enfants (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été démontrées. L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7.1.3 Population pédiatrique](#)).

1.2 Population gériatrique

Personnes âgées (≥ 65 ans) : l'absorption du médicament ne semble pas être influencée par l'âge. Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie en fonction de l'âge uniquement (voir [7.1.4 Population gériatrique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE est contre-indiqué chez les personnes qui présentent des antécédents d'hypersensibilité à la lévofloxacine, aux agents antimicrobiens de la famille des quinolones ou à l'un des autres composants du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- La lévofloxacine est également contre-indiquée chez les personnes qui présentent des antécédents de tendinite ou de rupture de tendon associés à la prise d'un agent antimicrobien du groupe des quinolones.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, ont été associées à des effets indésirables invalidants et potentiellement persistants. À ce jour, ceux-ci comprennent, mais sans toutefois s'y limiter, les suivants : tendinite, rupture d'un tendon, neuropathie périphérique et manifestations neuropsychiatriques.**
- La lévofloxacine a été associée chez certains patients à l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (voir [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction cardiovasculaire](#)).
- Des réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques graves ont été signalées chez des sujets qui recevaient des quinolones, y compris la lévofloxacine (voir [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance](#)).
- Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il convient d'éviter d'administrer la lévofloxacine aux patients présentant des antécédents connus de myasthénie grave (voir [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction musculo-squelettique](#)).

4 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le schéma posologique de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE pour les patients présentant une fonction rénale normale (c.-à-d. $Cl_{Cr} > 80$ mL/min) est décrit dans le tableau posologique

suivant. Dans le cas des patients présentant une fonction rénale altérée (c.-à-d. $Cl_{Cr} < 80$ mL/min), se reporter à la sous-section Patients présentant une altération de la fonction rénale. Les doses de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE de 250 mg et de 500 mg doivent être administrées par lente perfusion de 60 minutes toutes les 24 heures, tandis que la dose de 750 mg doit être administrée à raison d'une lente perfusion de 90 minutes toutes les 24 heures.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Patients présentant une fonction rénale normale

Infection*	Dose	Fréquence	Durée
Exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne	500 mg	1x/24 h	7 jours
	750 mg	1x/24 h	5 jours
Pneumonie extra-hospitalière	500 mg	1x/24 h	7 à 14 jours (10 à 14 jours pour des infections sévères)
	750 mg**	1x/24 h	5 jours
Sinusite	500 mg	1x/24 h	10-14 jours
	750 mg***	1x/24 h	5 jours
Pneumonie nosocomiale	750 mg	1x/24 h	7-14 jours
Infections de la peau et des annexes cutanées non compliquées	500 mg	1x/24 h	7-10 jours
Infections de la peau et des annexes cutanées compliquées	750 mg	1x/24 h	7-14 jours
Prostatite bactérienne chronique	500 mg	1x/24 h	28 jours
Infections des voies urinaires compliquées	250 mg	1x/24 h	10 jours
	750 mg****	1x/24 h	5 jours
Pyélonéphrite aiguë	250 mg	1x/24 h	10 jours
	750 mg	1x/24 h	5 jours
Infections des voies urinaires non compliquées	250 mg	1x/24 h	3 jours

* CAUSÉE PAR LES MICRO-ORGANISMES DÉSIGNÉS (voir [1. INDICATIONS](#)).

** L'efficacité de ce schéma posologique alternatif n'a été documentée que pour les infections causées par les micro-organismes qui suivent : *Streptococcus pneumoniae* sensible à la pénicilline, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Legionella pneumophila*.

*** Le schéma posologique de 750 mg/j pendant 5 jours a été démontré non inférieur au schéma de 500 mg/j pendant 10 jours. Le schéma posologique de 750 mg/j pendant 5 jours n'a pas été comparé à un schéma posologique de 500 mg/j pendant 11 à 14 jours.

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

Patients présentant une altération de la fonction rénale

Compte tenu de l'altération des paramètres pharmacocinétiques de la lévofloxacine chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, il est recommandé d'ajuster la posologie chez ces patients de la manière indiquée ci-dessous (voir [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

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

Fonction rénale	Dose initiale	Dose suivante
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		
Cl _{Cr} de 50 à 80 mL/min	Aucun ajustement posologique requis	
Cl _{Cr} de 20 à 49 mL/min	500 mg	250 mg 1x/24 h
Cl _{Cr} de 10 à 19 mL/min	500 mg	250 mg 1x/48 h
Hémodialyse	500 mg	250 mg 1x/48 h
DPCA	500 mg	250 mg 1x/48 h
Infections des voies urinaires compliquées/pyélonéphrite aiguë		
Cl _{Cr} ≥ 20 mL/min	Aucun ajustement posologique requis	
Cl _{Cr} de 10 à 19 mL/min	250 mg	250 mg 1x/48 h
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 des voies urinaires compliquées/pyélonéphrite aiguë		
Cl _{Cr} de 50 à 80 mL/min	Aucun ajustement posologique requis	
Cl _{Cr} de 20 à 49 mL/min	750 mg	750 mg 1x/48 h
Cl _{Cr} de 10 à 19 mL/min	750 mg	500 mg 1x/48 h
Hémodialyse	750 mg	500 mg 1x/48 h
DPCA	750 mg	500 mg 1x/48 h
Infections des voies urinaires non compliquées	Aucun ajustement posologique requis	

Cl_{Cr} : clairance de la créatinine

DPCA : dialyse péritonéale continue ambulatoire

Si seul le taux sérique de créatinine est connu, le recours à la formule suivante pour calculer approximativement la clairance de la créatinine est possible.

Hommes : clairance de la créatinine (mL/min)

$$= \frac{\text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatinine sérique (}\mu\text{mol/L)}}$$

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

Le taux de créatinine sérique devrait représenter l'équilibre dynamique de la fonction rénale.

4.4 Administration

Solution injectable

ATTENTION : LA PERFUSION INTRAVEINEUSE RAPIDE OU PAR BOLUS EST À PROSCRIRE.

La préparation de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE doit être perfusée lentement par voie intraveineuse sur une durée d'au moins 60 minutes pour une dose de 250 mg ou de 500 mg et d'au moins 90 minutes pour une dose de 750 mg.

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse, et non par perfusion intraveineuse ni injection intramusculaire, intrathécale, intrapéritonéale ou sous-cutanée (voir [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les préparations de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE prémélangées en récipient souple à usage unique ne nécessitent pas de dilution supplémentaire. Ainsi, chaque préparation de 50 mL, 100 mL et 150 mL de solution PRÉMÉLANGÉE contient l'équivalent respectif de 250 mg, 500 mg et 750 mg de lévofloxacine (à 5 mg/mL) dans du dextrose à 5 % (D₅ dans de l'eau).

Ce produit à usage parentéral doit être examiné visuellement avant l'administration pour vérifier sa clarté, l'existence de toute coloration anormale, de particules, de précipité ou de fuite. Les unités contenant des particules visibles sont à jeter.

Les récipients souples de solution prémélangée étant seulement pour un usage unique, tout reste de solution non utilisée devra être éliminé.

Faute de données suffisantes sur la compatibilité de la lévofloxacine injectable avec d'autres substances pour perfusion i.v., **ne pas ajouter d'additifs ou d'autres médicaments à LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE ni perfuser simultanément d'autres substances dans la même tubulure intraveineuse.** Si la même tubulure pour la perfusion successive de plusieurs médicaments doit être utilisée, la rincer avant et après la perfusion de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE à l'aide d'une solution pour perfusion compatible avec LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE et avec tout autre médicament administré dans la tubulure commune.

Mode d'emploi de la SOLUTION PRÉMÉLANGÉE DE LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE en récipient souple.

Pour ouvrir :

1. Déchirer le suremballage au niveau de l'encoche et retirer le contenant de solution.
2. Comprimer fermement le sac pour vérifier s'il y a des fuites. En présence de fuites ou si le sceau n'est pas intact, jeter la solution, car il se peut qu'elle soit contaminée.
3. Ne pas utiliser la solution si elle est turbide ou si elle contient un précipité.
4. Utiliser de l'équipement stérile.
5. **ATTENTION : Ne pas utiliser de récipients flexibles dans les montages en série,** car le prélèvement d'air résiduel du contenant primaire avant que le liquide du contenant secondaire ne soit complètement administré pourrait provoquer une embolie gazeuse.

Préparation en vue de l'administration :

1. Fermer la pince de réglage du débit du dispositif d'administration.
2. Retirer le capuchon de l'orifice d'administration au bas du récipient.

3. Introduire le perforateur dans l'orifice d'administration en tournant jusqu'à ce qu'il soit bien enfoncé.

REMARQUE : Voir les directives complètes sur le carton du dispositif d'administration.

4. Suspendre le sac à une tige à solutés.

5. Presser, puis relâcher la chambre compte-gouttes jusqu'à ce que la solution ait atteint le niveau désiré pour la perfusion de la solution prémélangée de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE.

6. Ouvrir la pince de réglage du débit afin d'expulser l'air emprisonné dans le dispositif d'administration. Refermer la pince.

7. Régler le débit de perfusion au moyen de la pince de réglage du débit.

4.5 Dose omise

Il ne faut pas prendre une dose supérieure à celle prescrite de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE, même en cas d'oubli d'une dose.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage aigu, l'administration de charbon activé pourrait aider à éliminer le médicament non absorbé. Des mesures de soutien générales sont recommandées. Le patient doit être gardé en observation, en ce compris une surveillance par ECG (voir [10.2 Pharmacodynamie, Études mesurant les effets sur l'intervalle QT et l'intervalle QT corrigé \[« QTc »\]](#)), et maintenu bien hydraté. Un traitement symptomatique est indiqué.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale n'éliminent pas efficacement la lévofloxacine.

La lévofloxacine présente un faible potentiel de toxicité aiguë. Après avoir reçu une dose unique élevée de lévofloxacine, des souris, des rats, des chiens et des singes ont présenté les signes cliniques suivants : ataxie, ptosis, diminution de l'activité locomotrice, dyspnée, prostration, tremblements et convulsions. Chez des rongeurs, une mortalité significative a été observée à des posologies dépassant 1 500 mg/kg par voie orale et 250 mg/kg par voie i.v.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	5 mg/mL de lévofloxacine dans du dextrose à 5 % injectable	Dextrose, eau pour préparations injectables Des solutions d'acide chlorhydrique et/ou d'hydroxyde de sodium peuvent avoir été ajoutées pour ajuster le pH.

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE en récipient souple de solution prémélangée est

une solution stérile, sans agents de conservation, non pyrogène, qui contient de la lévofloxacine à 5 mg/mL dans du dextrose à 5 % (D₅W). Son pH varie de 3,8 à 5,8.

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE est fourni en récipients souples à usage unique contenant une solution de lévofloxacine prémélangée, prête à l'emploi, dans du dextrose à 5 % (D₅W) dans les formats suivants :

- 5 mg/mL (250 mg), récipient souple de 50 mL, remplissage de 50 mL de solution PRÉMÉLANGÉE
- 5 mg/mL (500 mg), récipient souple de 100 mL, remplissage de 100 mL de solution PRÉMÉLANGÉE
- 5 mg/mL (750 mg), récipient souple de 250 mL, remplissage de 150 mL de solution PRÉMÉLANGÉE

CES PRÉPARATIONS NE NÉCESSITENT PAS DE DILUTION SUPPLÉMENTAIRE. Ainsi, chaque préparation de 50 mL, 100 mL et 150 mL de solution prémélangée contient l'équivalent respectif de 250 mg, 500 mg et 750 mg de lévofloxacine (à 5 mg/mL) dans du dextrose à 5 % (D₅W).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir également [3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

L'administration intraveineuse a augmenté l'incidence et la gravité des ostéochondroses chez le rat et le chien immatures. D'autres quinolones produisent également 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 [16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Bien que la lévofloxacine soit soluble, une hydratation suffisante doit être maintenue chez les sujets traités par la lévofloxacine en vue de prévenir la formation d'une urine trop concentrée. De rares cas de cristallurie ont été observés chez des sujets recevant d'autres quinolones à fortes doses en présence d'une urine alcaline. Même si aucun cas de cristallurie n'a été rapporté durant les essais cliniques sur la lévofloxacine, les patients sont encouragés à maintenir une bonne hydratation.

Durant un traitement de longue durée par la lévofloxacine ou tout autre agent antimicrobien, il est recommandé d'évaluer périodiquement les fonctions organiques, notamment les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique (voir [8. EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Administration intraveineuse

L'injection intraveineuse rapide ou par bolus pouvant entraîner une hypotension, LA LÉVOFLOXACINE INJECTABLE DOIT ÊTRE ADMINISTRÉE UNIQUEMENT PAR PERFUSION INTRAVEINEUSE LENTE SUR UNE DURÉE DE 60 MINUTES POUR UNE DOSE DE 250 MG OU DE 500 MG ET DE 90 MINUTES POUR UNE DOSE DE 750 MG (voir [4. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION](#)).

L'administration de lévofloxacine avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicament-médicament (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Maladies sexuellement transmissibles

La lévofloxacine n'est pas indiquée dans le traitement de la syphilis ni de la gonorrhée. La lévofloxacine n'est pas efficace dans le traitement de la syphilis. Les antibiotiques administrés à fortes doses sur de

courtes périodes pour traiter la gonorrhée peuvent masquer ou retarder l'apparition des symptômes de la syphilis durant la phase d'incubation. Tous les patients qui ont contracté une gonorrhée devraient pratiquer un examen sérologique de dépistage de la syphilis lors du diagnostic. Les patients traités par des agents antimicrobiens qui ont peu ou pas d'activité contre *Treponema pallidum* doivent réaliser un autre dépistage sérologique de la syphilis après trois mois.

Fonction cardiovasculaire

Anévrisme aortique et dissection aortique

Les études épidémiologiques font état d'un risque accru d'anévrisme et de dissection aortiques, en particulier chez les personnes âgées, ainsi que de régurgitation aortique et mitrale après la prise de fluoroquinolones. Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris mortelle), ainsi que de régurgitation ou d'insuffisance de l'une des valvules cardiaques ont été signalés chez des patients prenant des fluoroquinolones.

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après avoir soigneusement évalué les bénéfices et les risques et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients présentant des antécédents familiaux de maladie anévrismale ou de valvulopathie congénitale, chez les patients ayant reçu un diagnostic d'anévrisme aortique, de dissection aortique ou de valvulopathie préexistants, et chez les patients présentant d'autres facteurs de risque ou des affections prédisposant à :

- l'anévrisme et la dissection aortiques ainsi qu'à la régurgitation ou l'insuffisance de l'une des valvules cardiaques (p. ex., troubles du tissu conjonctif, comme les syndromes de Marfan, d'Ehlers-Danlos, de Turner ou de Behçet, hypertension, polyarthrite rhumatoïde) ; ou, en plus,
- l'anévrisme et la dissection aortiques (p. ex., troubles vasculaires, comme l'artérite de Takayasu ou l'artérite à cellules géantes, athérosclérose connue, syndrome de Sjögren) ; ou, en plus,
- la régurgitation ou l'insuffisance de l'une des valvules cardiaques (p. ex., endocardite infectieuse).

Le risque d'anévrisme aortique, de dissection aortique et de rupture subséquente peut aussi être accru chez les patients qui reçoivent en concomitance des corticostéroïdes à action systémique.

Il convient de recommander aux patients de consulter immédiatement un médecin d'un service d'urgence en cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines et sévères, de dyspnée aiguë, de palpitations cardiaques inhabituelles ou d'apparition d'un œdème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

Allongement de l'intervalle QT

Certaines quinolones, y compris la lévofloxacine, ont été associées à l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme et à des cas peu fréquents d'arythmies cardiaques. Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas très rares de torsades de pointes ont été rapportés chez des patients traités par la lévofloxacine, généralement en présence d'affections médicales concurrentes ou de médicaments pris en concomitance ayant pu y contribuer. Le risque d'arythmies cardiaques peut être réduit en évitant d'utiliser d'autres médicaments concomitants qui allongent l'intervalle QT, y compris les antibiotiques macrolides, les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques, les antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide) ou de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol) et le cisapride. Il convient par ailleurs d'éviter l'utilisation de la lévofloxacine en présence de facteurs de risque de torsades de pointes, comme l'hypokaliémie, une bradycardie marquée, une cardiomyopathie, ainsi que chez les patients présentant une ischémie myocardique ou un allongement congénital de l'intervalle QT (voir

[10.2 Pharmacodynamie, Études mesurant les effets sur l'intervalle QT et l'intervalle QT corrigé](#)

[« QTc »)].

Conduite de véhicules et utilisation de 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.

Système endocrinien et métabolisme

Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, ont été associées à des perturbations de la glycémie, dont des réactions symptomatiques hyperglycémiques et hypoglycémiques, généralement chez des diabétiques recevant en concomitance un hypoglycémiant par voie orale (p. ex. le glyburide) ou de l'insuline. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée chez ces patients. DES CAS D'HYPOGLYCÉMIE SÉVÈRE ENTRAÎNANT LE COMA OU LA MORT ONT ÉTÉ SIGNALÉS. En cas de réaction hypoglycémique, cesser immédiatement l'administration de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE et instaurer un traitement approprié.

Des cas de coma hypoglycémique ont été observés chez des patients atteints de diabète lors d'un traitement par la lévofloxacine. Des cas de décès ont été signalés. Tous les cas de coma hypoglycémique étaient associés à de multiples facteurs de confusion ; une relation temporelle avec l'emploi de lévofloxacine a été établie (dans la plupart des cas, le début de l'altération du niveau de conscience est survenu dans les 3 jours). La prudence est de mise lorsque la lévofloxacine est utilisée chez des patients atteints de diabète qui prennent en concomitance un agent hypoglycémiant oral et/ou de l'insuline, en particulier chez les personnes âgées et les patients insuffisants rénaux (voir [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Fonction gastro-intestinale

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

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

Si le diagnostic de MACD est suspecté ou confirmé, il convient d'instaurer des mesures thérapeutiques appropriées. Dans les cas de MACD bénins, l'arrêt des agents antibactériens non dirigés contre *Clostridium difficile* suffit habituellement. Pour les cas de sévérité moyenne à élevée, l'apport de liquides et d'électrolytes, une supplémentation protéinique et l'administration d'un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Étant donné qu'une intervention chirurgicale peut se révéler nécessaire pour des cas sévères, une évaluation chirurgicale devrait être réalisée selon le tableau clinique (voir [8. EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

De très rares cas d'hépatotoxicité sévère (incluant l'hépatite aiguë et des cas mortels) ont été rapportés

dans des rapports de pharmacovigilance chez les patients traités par la lévofloxacine. Aucun cas d'hépatotoxicité grave associée au médicament n'a été signalé au cours des études cliniques portant sur plus de 7 000 patients. Les cas d'hépatotoxicité sévère sont généralement survenus dans les 14 jours suivant l'initiation du traitement, et dans les 6 jours pour la plupart des cas. 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 [8.5 Effets indésirables observés après la mise sur le marché](#)).

Fonction immunitaire

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 prise de 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 la lévofloxacine doit être suspendue immédiatement dès l'apparition des premiers signes d'éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Certaines réactions graves d'hypersensibilité aiguë peuvent nécessiter un traitement à l'épinéphrine ainsi que d'autres mesures de réanimation, y compris l'administration d'oxygène, de solutés intraveineux, d'antihistaminiques, de corticostéroïdes, d'amines pressives et rétablissement de la perméabilité des voies aériennes, selon le tableau clinique) (voir [8. 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 traités par des quinolones, dont la lévofloxacine. Ces réactions peuvent être sévères et se produisent habituellement après l'administration de doses multiples. Elles peuvent se manifester par un ou plusieurs des symptômes cliniques suivants : fièvre, éruption ou réactions cutanées sévères (p. ex., syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson), vascularite, arthralgie, myalgie, maladie sérique, pneumonite allergique, néphrite interstitielle, dysfonctionnement ou insuffisance rénale aiguë, hépatite (y compris hépatite aiguë), ictère, nécrose ou insuffisance hépatique aiguë, anémie (y compris anémie hémolytique et aplasique), thrombopénie (y compris purpura thrombocytopénique thrombotique), leucopénie, agranulocytose, pancytopenie et autres anomalies hématologiques. Dès l'apparition des premiers signes d'éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité, l'administration de lévofloxacine doit être interrompue et des mesures de soutien doivent être instaurées (voir [8. EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonction musculo-squelettique

Tendinite

Des ruptures tendineuses de l'épaule, de la main et des tendons d'Achille ayant nécessité une réparation chirurgicale ou entraîné une incapacité prolongée chez des patients sous quinolones, y compris la lévofloxacine, ont été rapportées. En cas de douleur, d'inflammation ou de rupture tendineuse, le traitement par la lévofloxacine doit être interrompu et les patients sont priés de se reposer et de ne pas faire d'effort jusqu'à ce que le diagnostic de tendinite ou de rupture d'un tendon ait été écarté de manière certaine. Le risque de développer une tendinite ou une rupture de tendon liée à la prise d'une fluoroquinolone est encore accru chez les patients âgés (de plus de 60 ans habituellement), chez les patients prenant des corticostéroïdes et chez les patients ayant subi une greffe de rein, de cœur

ou de poumon. Parmi d'autres facteurs pouvant accroître de manière indépendante le risque de rupture d'un tendon, en plus de l'âge et de la prise de corticostéroïdes, on compte l'activité physique intense, l'insuffisance rénale et des antécédents de troubles de tendons, telle la polyarthrite rhumatoïde. Des cas de tendinite et de rupture tendineuse sont également survenus chez des patients qui prenaient des fluoroquinolones et qui ne présentaient pas les facteurs de risque mentionnés ci-dessus. La rupture d'un tendon peut se produire durant le traitement ou à l'issue de celui-ci ; des cas ont été rapportés plusieurs mois après la fin du traitement. En cas de douleur, de gonflement, d'inflammation ou de rupture d'un tendon, le traitement par la lévofloxacine doit être interrompu. Les patients sont priés de se reposer dès l'apparition du premier signe de tendinite ou de rupture tendineuse et de communiquer avec leur fournisseur de soins de santé pour discuter du passage à un antimicrobien qui ne soit pas une quinolone (voir [8. EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

La lévofloxacine ne devrait pas être utilisée chez des patients présentant des antécédents d'affection ou de trouble tendineux en rapport avec un traitement antérieur par une quinolone (voir [2. CONTRE-INDICATIONS](#)).

Myasthénie grave

Les fluoroquinolones ont une activité de blocage neuromusculaire et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Les effets indésirables graves survenus après la mise sur le marché, y compris des décès et des cas nécessitant une assistance respiratoire, ont été associés à l'administration des fluoroquinolones (dont la lévofloxacine) aux personnes ayant une myasthénie grave. Il convient d'éviter d'administrer la lévofloxacine aux patients présentant des antécédents connus de myasthénie grave (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise sur le marché](#)).

Fonction neurologique

Effets indésirables sur le système nerveux central

Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, ont été associées à une augmentation du risque de crises convulsives (convulsions), à une augmentation de la pression intracrânienne (y compris un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne), à des tremblements et à une sensation ébrieuse. La lévofloxacine, comme d'autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec prudence en présence d'un trouble du système nerveux central (« SNC »), confirmé ou suspecté, pouvant prédisposer aux crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène (p. ex., artériosclérose cérébrale sévère, épilepsie) ou en présence d'autres facteurs de risque pouvant prédisposer aux crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène (p. ex., certains médicaments, dysfonction rénale). Si de telles réactions apparaissent chez des patients traités par LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE, l'administration du médicament doit être interrompue immédiatement et des mesures appropriées instaurées.

Neuropathie périphérique

De rares cas de polyneuropathie axonale sensitive ou sensitivo-motrice touchant les petits et/ou grands axones et entraînant des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou de la faiblesse ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones, y compris la lévofloxacine. Les symptômes peuvent survenir peu après l'instauration du traitement et peuvent se révéler irréversibles. Le traitement par la lévofloxacine devrait être interrompu immédiatement si le patient éprouve des symptômes de neuropathie, y compris douleur, sensation de brûlure, fourmillement, engourdissement et/ou faiblesse, ou d'autres altérations de la sensation, y compris la perception du toucher léger, de la douleur, de la température, de la position du corps et des vibrations, afin de prévenir le développement d'une affection irréversible.

Fonction psychiatrique

Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, ont été associées à une augmentation du risque d'effets indésirables psychiatriques, parmi lesquelles psychoses toxiques, hallucinations ou paranoïa, dépression ou pensées suicidaires, anxiété, agitation, instabilité psychomotrice ou nervosité, confusion, *delirium*, désorientation ou troubles de l'attention, insomnie ou cauchemars et troubles de la mémoire. Des cas de suicide ou de tentative de suicide ont été signalés, particulièrement chez des patients présentant des antécédents médicaux de dépression ou un facteur de risque sous-jacent de dépression. Ces effets peuvent se manifester après la prise de la première dose. S'ils surviennent chez des patients traités par LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE, l'administration du médicament doit être interrompue et des mesures appropriées instaurées.

Fonction rénale

L'innocuité et l'efficacité de la lévofloxacine chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine ≤ 80 mL/min) n'ont pas été étudiées. La lévofloxacine étant connue pour être excrétée en grande mesure par les reins, le risque de réactions toxiques à ce médicament pourrait se révéler plus élevé en présence d'une altération de la fonction rénale. Les effets potentiels de la lévofloxacine associés aux taux sériques/tissulaires accrus qui sont possibles chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, comme l'effet sur l'intervalle QTc, n'ont pas été étudiés. Il conviendra peut-être d'ajuster le schéma posologique pour éviter l'accumulation de lévofloxacine résultant d'une réduction de la clairance du médicament.

Une surveillance clinique étroite et des examens de laboratoire appropriés avant et durant le traitement devront être assurés en raison de la possibilité d'une élimination réduite de la lévofloxacine. Une diminution de la fonction rénale étant plus fréquente chez les patients âgés, le choix de la posologie devra être fait avec précaution chez ces patients et la surveillance de leur fonction rénale pourra s'avérer utile. Chez les insuffisants rénaux, administrer la lévofloxacine avec prudence (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Patients présentant une altération de la fonction rénale](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

Sensibilité/résistance

Surinfection

L'utilisation de lévofloxacine peut provoquer une prolifération de micro-organismes résistants. Si une surinfection survient au cours du traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Émergence de bactéries résistantes

Prescrire LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement suspectée est peu susceptible de procurer des bienfaits aux patients et risque de contribuer à l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments.

Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) présentent très probablement une co-résistance aux fluoroquinolones, dont la lévofloxacine. En conséquence, LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE n'est pas recommandé pour le traitement des infections à SARM connues ou suspectées à moins que les résultats d'analyse n'aient confirmé la sensibilité de la bactérie à la lévofloxacine, auquel cas LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE peut être utilisé lorsque les antibiotiques habituellement recommandés dans le traitement des infections à SARM sont jugés inappropriés.

La résistance d'*Escherichia coli* – pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires – aux fluoroquinolones est variable. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones.

Peau

Phototoxicité

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

7.1 Populations particulières

L'innocuité et l'efficacité de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE n'ont pas été établies chez les enfants, les adolescents (de moins de 18 ans), les femmes enceintes ou les femmes allaitantes.

7.1.1 Femmes enceintes

Comme aucune étude suffisante et rigoureusement contrôlée n'a porté sur l'utilisation de la lévofloxacine chez la femme enceinte, ce médicament ne sera utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le fœtus (voir [16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

La concentration de lévofloxacine contenue dans le lait humain n'a pas été mesurée. Selon les données concernant l'ofloxacine, il est possible de supposer que la lévofloxacine est excrétée dans le lait maternel. Vu le risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, il convient soit d'arrêter l'allaitement soit de cesser l'administration de lévofloxacine, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère (voir [16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.3 Population pédiatrique

Enfants (< 18 ans) : d'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de la lévofloxacine n'ont pas été démontrées dans la population pédiatrique. Par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada. Les quinolones, dont la lévofloxacine, provoquent des arthropathies chez les jeunes animaux de plusieurs espèces (voir [16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Dans une étude prospective de surveillance à long terme, l'incidence de troubles musculo-squelettiques définis dans le protocole a été plus élevée chez les enfants traités par la lévofloxacine pendant 10 jours environ que chez ceux traités par des antibiotiques autres que des fluoroquinolones pendant approximativement 10 jours également (voir [8. EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

7.1.4 Population gériatrique

Personnes âgées (≥ 65 ans) : les propriétés pharmacocinétiques de la lévofloxacine chez les personnes âgées et les adultes plus jeunes ne sont pas significativement différentes lorsqu'on tient compte de la clairance de la créatinine.

Toutefois, la lévofloxacine étant largement excrétée par les reins, le risque de réactions toxiques pourrait être plus élevé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Une diminution de la fonction rénale étant plus fréquente chez les patients âgés, le choix de la posologie devra être fait avec précaution chez ces patients et la surveillance de leur fonction rénale pourra s'avérer utile.

Il est possible que les personnes âgées soient plus sensibles aux effets sur l'intervalle QT associés aux médicaments (voir [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction cardiovasculaire](#)).

Les patients gériatriques courent un risque plus élevé de développer des troubles sévères affectant les tendons, dont une rupture de tendon, lors du traitement par des fluoroquinolones comme la lévofloxacine. Ce risque est encore plus important chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par des corticostéroïdes (voir [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction musculo-squelettique](#)).

Des cas sévères et parfois mortels d'hépatotoxicité ont été rapportés après la mise sur le marché chez des patients traités par la lévofloxacine. La majorité des cas d'hépatotoxicité mortelle signalés sont survenus chez des patients de 65 ans ou plus et la plupart d'entre eux n'ont pas été associés à une hypersensibilité [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Dans les essais cliniques, les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment rapportés, survenus chez > 3 % de la population à l'étude, 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 [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les données rapportées ci-dessous résultent de l'exposition à la lévofloxacine de 7 537 patients répartis dans 29 essais cliniques regroupées de phase III. La population à l'étude avait un âge moyen de 49,6 ans (74,2 % de la population avait moins de 65 ans), 50,1 % étaient des hommes, 71,0 % étaient caucasiens et 18,8 % étaient noirs. Les patients étaient traités avec la lévofloxacine pour une grande variété de maladies infectieuses (voir [1. INDICATIONS](#)). La durée de traitement était habituellement de 3 à 14 jours, le nombre moyen de jours de traitement était de 9,6 et le nombre moyen de doses était de 10,2.

Les patients recevaient la lévofloxacine à la dose de 750 mg une fois par jour ou de 250 mg une fois par jour, voire à la dose de 500 mg une ou deux fois par jour. L'incidence globale, le type et la répartition des effets indésirables ont été similaires chez tous les patients traités par la lévofloxacine, que ce soit aux doses quotidiennes de 750 mg, 250 mg ou 500 mg voire à la dose biquotidienne de 500 mg.

Le Tableau 1 ci-dessous présente les effets indésirables (considérés comme vraisemblablement liés au traitement médicamenteux) qui surviennent chez $\geq 1\%$ des patients traités par la lévofloxacine.

Tableau 1 – Effets indésirables courants ($\geq 1\%$) rapportés dans les essais cliniques sur la lévofloxacine

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable	% (n = 7 537)
Infections et infestations	Candidose	1
Troubles psychiatriques	Insomnie	4 ^a
Troubles du système nerveux	Céphalées	6
	Étourdissements	3
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	1
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	7
	Diarrhée	5
	Constipation	3
	Douleurs abdominales	2
	Vomissements	2
	Dyspepsie	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	2
	Prurit	1
Affections du système reproductif et mammaires	Vaginite	1 ^b
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème	1
	Réaction au point d'injection	1
	Douleurs thoraciques	1
^a n = 7 274		
^b n = 3 758 (femmes)		

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants

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

Un sous-ensemble comprenant 1 340 de ces enfants traités par la lévofloxacine pendant 10 jours environ a été inclus dans une étude prospective de surveillance à long terme pour établir l'incidence de troubles musculo-squelettiques définis dans le protocole (arthralgies, arthrites, tendinopathies, anomalies de la démarche) sur des périodes de 60 jours et d'une année suivant l'administration de la première dose de

lévofloxacine.

Durant la période de 60 jours suivant la première dose, l'incidence des troubles musculo-squelettiques définis 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 % contre 0,9 % respectivement [$p = 0,038$]). Pour 22 des 28 enfants concernés (soit 78 %), les troubles signalés ont été des arthralgies. La même observation a été faite sur la période d'une année qui a suivi, avec une incidence supérieure des troubles musculo-squelettiques définis par le protocole chez les enfants traités par la lévofloxacine que chez ceux traités par un agent antibiotique comparatif autre qu'une fluoroquinolone (3,4 % contre 1,8 % respectivement [$p = 0,025$]). La majorité des troubles survenus chez les enfants sous lévofloxacine ont été légers et se sont résorbés en moins de sept jours. Ils ont été modérés chez huit enfants et légers chez 35 (76 %).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Le Tableau 2 ci-dessous rapporte les effets indésirables peu courants observés chez 0,1 à moins de 1 % des patients traités par la lévofloxacine.

Tableau 2 – Effets indésirables peu courants (0,1 au 1 %) rapportés dans les essais cliniques sur la lévofloxacine

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, thrombocytopénie, granulocytopenie
Troubles cardiaques	Arrêt cardiaque, palpitations, tachycardie ventriculaire, arythmie ventriculaire
Troubles gastro-intestinaux	Gastrite, stomatite, pancréatite, œsophagite, gastro-entérite, glossite, colite pseudomembraneuse/ <i>C. difficile</i>
Affections hépatobiliaires	Anomalies de la fonction hépatique, élévation du taux des enzymes hépatiques, élévation du taux des phosphatases alcalines
Troubles du système immunitaire	Réaction allergique
Infections et infestations	Candidose génitale
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie, hypoglycémie, hyperkaliémie
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Tendinites, arthralgies, myalgies, douleurs osseuses
Troubles du système nerveux	Tremblements, convulsions, paresthésies, vertiges, hypertonie, hyperkinésie, anomalies de la marche, somnolence ^a , syncopes
Troubles psychiatriques	Anxiété, agitation, confusion, dépression, hallucinations, cauchemars ^a , troubles du sommeil ^a , anorexie, rêves anormaux ^a
Troubles rénaux et des voies urinaires	Anomalies de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire
Troubles vasculaires	Phlébite

^a n = 7274

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

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

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

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

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

Il n'est pas établi si cette anomalie a été causée par le médicament ou par la maladie sous-jacente.

8.5 Effets indésirables observés après la mise sur le marché

Les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché de la lévofloxacine sont énumérés au Tableau 3. Étant donné que ces effets indésirables ont été rapportés 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 de causalité avec l'exposition au médicament.

Tableau 3 – Déclarations d'effets indésirables médicamenteux après la mise sur le marché

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Pancytopénie, anémie aplasique, leucopénie, anémie hémolytique, éosinophilie, thrombopénie incluant le purpura thrombocytopénique thrombotique, agranulocytose
Troubles cardiaques	Cas isolés de torsades de pointes, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie
Troubles oculaires	Uvéite, perturbations de la vision (dont diplopie), diminution de l'acuité visuelle, vision trouble, scotome
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Hypoacousie, acouphènes
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Défaillance multiviscérale, pyrexie, éruption cutanée
Affections hépatobiliaires	Insuffisance hépatique (cas mortels inclus), hépatite, ictère, nécrose hépatique
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité, parfois mortelles, y compris réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, choc anaphylactique, œdème angioneurotique, maladie sérique
Examens biologiques	Allongement du temps de prothrombine, augmentation du rapport international normalisé (« RIN » ou « INR »), augmentation des enzymes musculaires (« CPK »)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Rupture tendineuse, lésions musculaires (y compris rupture), rhabdomyolyse, myosite, myalgie

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable
Troubles du système nerveux	Anosmie, agueusie, parosmie, dysgueusie, neuropathie périphérique (potentiellement irréversible), cas isolés d'encéphalopathie, anomalies à l'EEG, dysphonie, myasthénie grave aggravée, amnésie, syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne
Troubles psychiatriques	Psychose, paranoïa, cas isolés de tentative de suicide et d'idées suicidaires
Troubles rénaux et des voies urinaires	Néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, glomérulonéphrite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Cas isolés de pneumonie allergique, pneumonie interstitielle, œdème laryngé, apnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruptions bulleuses incluant le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, l'érythème multiforme, les réactions de photosensibilité/phototoxicité, la vascularite leucocytoclasique
Troubles vasculaires	Vasodilatation, vascularite, coagulation intravasculaire disséminée, anévrisme et dissection aortiques, régurgitation des valvules cardiaques

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La lévofloxacine est peu métabolisée chez l'être humain et 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 modifie la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par ces isoenzymes. Des perturbations de la glycémie ont été signalées 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 lévofloxacine.

Comme avec toutes les autres quinolones, le fer et les antiacides réduisent fortement la biodisponibilité de la lévofloxacine. L'administration concomitante de lévofloxacine par voie orale avec des antiacides renfermant du magnésium ou de l'aluminium, de même que du sucralfate, des cations métalliques tels que le fer, et des multivitamines contenant du zinc peut perturber l'absorption gastro-intestinale de la lévofloxacine, ce qui peut se traduire par des concentrations systémiques nettement inférieures à celles souhaitées. Ces agents doivent être pris au moins 2 heures avant ou après l'administration par voie orale de lévofloxacine.

Le risque d'anévrisme aortique, de dissection aortique et de rupture subséquente peut aussi être accru chez les patients qui reçoivent en concomitance des corticostéroïdes à action systémique.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents antidiabétiques	C	Des perturbations glycémiques, notamment une hyperglycémie et une hypoglycémie, ont été signalées chez des patients traités en concomitance par la lévofloxacine et un agent antidiabétique. Certains de ces cas ont été graves, incluant des cas de coma hypoglycémique.	Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée en cas de co-administration de ces agents et de lévofloxacine.
Ciclosporine	EC	Aucun effet significatif de la lévofloxacine sur les pics plasmatiques, l'ASC ou les autres paramètres d'élimination de la ciclosporine au cours d'une étude clinique portant sur des volontaires en bonne santé n'a été observé. Toutefois, la co-administration de ciclosporine et de certaines autres quinolones a donné lieu à une hausse de la concentration sérique de ciclosporine dans la population de patients. La concentration maximale (C_{max}) et la constante de vitesse d'élimination (k_e) ont été légèrement réduites et les valeurs de T_{max} (temps d'atteinte de la concentration maximale C_{max}) et de $t_{1/2}$ (demi-vie d'élimination) légèrement augmentées en présence de ciclosporine, comparativement aux valeurs obtenues en l'absence de médicament concomitant, selon d'autres études. Les différences ne sont toutefois pas considérées comme cliniquement significatives.	L'administration concomitante de lévofloxacine et de ciclosporine ne nécessite aucun ajustement posologique.
Digoxine	EC	Aucun effet significatif de la lévofloxacine sur les pics plasmatiques, l'ASC ou les autres paramètres d'élimination de la digoxine au cours d'une étude clinique portant sur des volontaires en bonne santé n'a été observé. L'absorption et la cinétique d'élimination de la lévofloxacine ont été semblables en la présence et en	L'administration concomitante de lévofloxacine et de digoxine ne nécessite aucun ajustement posologique. Les concentrations de digoxine doivent être surveillées de près chez les patients recevant un traitement concomitant par la digoxine.

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		l'absence de digoxine.	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	T	Bien que cela n'ait pas été observé lors d'essais cliniques sur la lévofloxacine, il a été rapporté que certaines quinolones auraient une activité proconvulsivante qui se trouverait exacerbée par la co-administration d'AINS.	L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien et d'une quinolone, y compris la lévofloxacine, peut accroître le risque de stimulation du SNC et de crises convulsives (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique).
Probénécide et cimétidine	EC	Aucun effet significatif du probénécide ou de la cimétidine sur la vitesse ou le degré d'absorption de la lévofloxacine dans une étude effectuée chez des volontaires sains n'a été observé. L'ASC et la t _{1/2} de la lévofloxacine étaient respectivement supérieures de 27 à 38 % et de 30 %, tandis que la clairance après administration orale (CL/F) et la clairance rénale (Cl _r) étaient inférieures de 21 à 35 % lors d'un traitement concomitant avec le probénécide ou la cimétidine comparativement à la lévofloxacine en monothérapie.	L'administration concomitante de lévofloxacine avec du probénécide ou de la cimétidine ne nécessite aucun ajustement posologique, mais un ajustement de la dose de lévofloxacine peut être nécessaire en fonction de la fonction rénale du patient.
Théophylline	EC/T	Aucun effet significatif de la lévofloxacine sur les concentrations plasmatiques, l'ASC ou les autres paramètres d'élimination de la théophylline au cours d'une étude clinique portant sur 14 volontaires en bonne santé n'a été observé. Parallèlement, aucun effet apparent sur l'absorption et l'élimination de la lévofloxacine n'a été observé. Toutefois, l'administration concomitante d'autres quinolones et de théophylline a entraîné une élimination prolongée, une élévation des taux sériques de théophylline ainsi qu'une augmentation consécutive du risque d'effets indésirables liés à la théophylline.	Il convient de surveiller de près le taux de théophylline et d'en modifier la dose, le cas échéant, lorsque ce médicament est administré conjointement avec la lévofloxacine. Des effets indésirables, y compris des convulsions, peuvent survenir, avec ou sans élévation du taux sérique de théophylline (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique).
Warfarine	T	Certaines quinolones, y compris la lévofloxacine, peuvent renforcer les effets de l'anticoagulant oral warfarine ou de ses dérivés.	Le temps de prothrombine, l'INR et les autres paramètres de coagulation doivent être contrôlés attentivement lorsque ces produits sont administrés en concomitance,

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			et tout particulièrement chez les patients âgés.
Zidovudine	EC	L'absorption et l'élimination de la lévofloxacine chez des sujets infectés par le VIH ont été semblables avec ou sans administration concomitante de zidovudine. L'effet de la lévofloxacine sur la pharmacocinétique de la zidovudine n'a pas été évalué.	L'administration concomitante de lévofloxacine avec de la zidovudine ne semble nécessiter aucun ajustement posologique.

Légende : C = étude de cas ; EC = essai clinique ; T = étude théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

La lévofloxacine peut être prise au cours ou en-dehors des repas.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

La lévofloxacine pourrait interférer avec le diagnostic bactériologique de la tuberculose et donc donner lieu à des résultats faussement négatifs ; par conséquent, les tests de dépistage de la tuberculose doivent être répétés chez le patient après la fin du traitement par LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

La lévofloxacine est l'isomère lévogyre du racémate ofloxacine, un agent antibactérien de la famille des quinolones. L'activité antibactérienne de l'ofloxacine réside principalement dans l'isomère lévogyre. La lévofloxacine et d'autres antibactériens à base de quinolone 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'agents antimicrobiens tels que les bêta-lactamines, les aminoglycosides et les macrolides. Par conséquent, les micro-organismes résistants à ces classes d'agents antimicrobiens

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 lévofloxacin. Inversement, les micro-organismes résistants aux fluoroquinolones peuvent être sensibles à d'autres classes d'agents antimicrobiens.

10.2 Pharmacodynamie

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

Deux études ont été menées pour évaluer spécifiquement l'effet de la lévofloxacin sur l'intervalle QT et l'intervalle QT corrigé (« QTc ») chez des volontaires adultes en bonne santé. Dans une étude sur l'augmentation de la dose (n = 48), dans laquelle l'effet sur le QTc moyen, après l'administration de doses uniques de 500, 1 000 et 1 500 mg de lévofloxacin, a été mesuré entre le QTc de référence (calculé comme la moyenne des QTc mesurés 24, 20 et 16 heures et immédiatement avant le traitement) et l'intervalle QTc moyen après administration de la dose (calculé d'après des mesures prises toutes les demi-heures pendant deux heures et 4, 8, 12 et 24 heures après le traitement), l'effet sur l'intervalle QTc moyen (Bazett) a été de -1,84, 1,55 et 6,40 ms, respectivement. Dans une étude qui comparait l'effet de trois antimicrobiens (n = 48), dans laquelle on mesurait la différence entre l'intervalle QTc de référence (calculé comme la moyenne des QTc mesurés 24, 20 et 16 heures et immédiatement avant le traitement) et l'intervalle QTc moyen après administration de la dose (calculé d'après des mesures prises toutes les demi-heures pendant quatre heures et 8, 12 et 24 heures après le traitement), l'effet sur l'intervalle QTc moyen correspondait à une augmentation de 3,58 ms après l'administration de la dose de 1 000 mg de lévofloxacin. L'augmentation moyenne du QTc par rapport aux valeurs de référence de la C_{max} dans ces deux essais était de 7,82 ms et de 5,82 ms après administration d'une dose unique de 1 000 mg. Dans ces essais, aucun effet sur les intervalles QT par rapport au placebo n'était visible aux doses étudiées. La pertinence clinique des résultats de ces études n'est pas connue.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques moyens (± ÉT) de la lévofloxacin, en dose unique ou à l'état d'équilibre, après administration orale (*per os*) ou par voie intraveineuse (i.v.) sont résumés au Tableau 5 :

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± ÉT)

Schéma posologique	N	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	ASC ^j (µg*h/mL)	CL/F (mL/min)	Vd/F (L)	t _{1/2} (h)	Cl _r (mL/min)
Dose unique								
250 mg <i>per os</i> ^a	15	2,8 ± 0,4	1,6 ± 1,0	27,2 ± 3,9	156 ± 20	ND	7,3 ± 0,9	142 ± 21
500 mg <i>per os</i> ^{a*}	23	5,1 ± 0,8	1,3 ± 0,6	47,9 ± 6,8	178 ± 28	ND	6,3 ± 0,6	103 ± 30
500 mg par voie i.v. ^a	23	6,2 ± 1,0	1,0 ± 0,1	48,3 ± 5,4	175 ± 20	90 ± 11	6,4 ± 0,7	112 ± 25
750 mg <i>per os</i> ^{cc}	10	7,1 ± 1,4	1,9 ± 0,7	82,2 ± 14,3	157 ± 28	90 ± 14	7,7 ± 1,3	118 ± 28
750 mg par voie i.v. ^c	4	7,99 ± 1,2 ^b	ND	74,4 ± 8,0	170 ± 19	97,0 ± 14,8	7,5 ± 1,9	ND
Dose multiple								

Schéma posologique	N	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	ASC ^j (µg*h/mL)	CL/F (mL/min)	Vd/F (L)	t _{1/2} (h)	Cl _r (mL/min)
500 mg 1x 24 h <i>per os</i> ^a	10	5,7 ± 1,4	1,1 ± 0,4	47,5 ± 6,7 ^x	175 ± 25	102 ± 22	7,6 ± 1,6	116 ± 31
500 mg 1x 24 h par voie i.v. ^a	10	6,4 ± 0,8	ND	54,6 ± 11,1 ^x	158 ± 29	91 ± 12	7,0 ± 0,8	99 ± 28
500 mg ou 250 mg q1x 24 h par voie i.v., patients présentant des infections bactériennes ^d	272	8,7 ± 4,0 ⁱ	ND	72,5 ± 51,2 ^{ix}	154 ± 72	111 ± 58	ND	ND
750 mg 1x 24 h <i>per os</i> ^{cc}	10	8,6 ± 1,9	1,4 ± 0,5	90,7 ± 17,6	143 ± 29	100 ± 16	8,8 ± 1,5	116 ± 28
750 mg 1x 24 h par voie i.v. ^c	4	7,92 ± 0,91 ^b	ND	72,5 ± 0,8 ^x	172 ± 2	111 ± 12	8,1 ± 2,1	ND
Dose unique de 500 mg <i>per os</i>, effets du sexe et de l'âge								
Sexe masculin ^e	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 ^f	12	7,0 ± 1,6	1,7 ± 0,5	67,7 ± 24,2	136 ± 44	62 ± 16	6,1 ± 0,8	106 ± 40
Jeunes gens ^g	12	5,5 ± 1,0	1,5 ± 0,6	47,5 ± 9,8	182 ± 35	83 ± 18	6,0 ± 0,9	140 ± 33
Personnes âgées ^h	12	7,0 ± 1,6	1,4 ± 0,5	74,7 ± 23,3	121 ± 33	67 ± 19	7,6 ± 2,0	91 ± 29
Dose unique de 500 mg <i>per os</i>, patients insuffisants rénaux :								
Cl _r de 50 à 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 _r de 20 à 49 mL/min	8	7,1 ± 3,1	2,1 ± 1,3	182,1 ± 62,6	51 ± 19	ND	27 ± 10	26 ± 13
Cl _r < 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
Dose unique et dose multiple de 750 mg par voie i.v., patients insuffisants rénaux :								
Dose unique - Cl _r de 50 à 80 mL/min ^k	8	13,3 ± 3,6	ND	128 ± 37	104 ± 25	62,7 ± 15,1	7,5 ± 1,5	ND
Dose multiple 1 x 24 h - Cl _r de 50 à 80 mL/min ^k	8	14,3 ± 3,2	ND	145 ± 36	103 ± 20	64,2 ± 16,9	7,8 ± 2,0	ND

^a Hommes en bonne santé âgés de 18 à 53 ans

^b Perfusion de 60 minutes pour les doses de 250 mg et de 500 mg, perfusion de 90 minutes pour la dose de 750 mg

^c Hommes en bonne santé âgés de 32 à 46 ans

^{cc} Hommes en bonne santé âgés de 19 à 51 ans

^d Incluant 500 mg 1x/48 h pour 8 sujets présentant une insuffisance rénale modérée (Cl_r de 20 à 50 mL/min) et une infection des voies respiratoires ou une infection cutanée

^e Hommes en bonne santé âgés de 22 à 75 ans

^f Femmes en bonne santé âgées de 18 à 80 ans

^g Jeunes hommes et femmes en bonne santé âgés de 18 à 36 ans

^h Hommes et femmes âgés en bonne santé entre 66 et 80 ans

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

^j ASC déclarée pour 0-∞ à moins d'indication contraire

^k hommes et femmes âgés de 34 à 54 ans

^x ASC 0-24 h

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

ND = non déterminé

Absorption

Administration orale

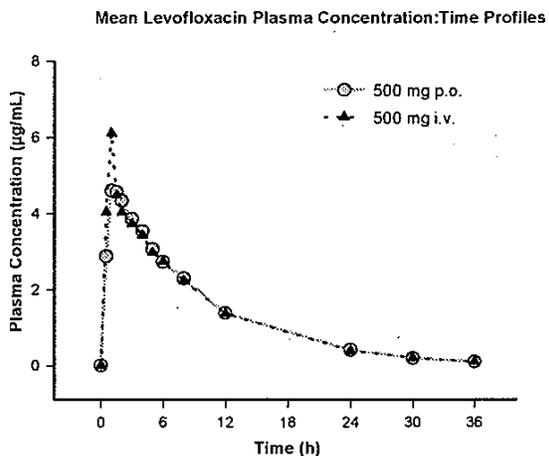
Après l'administration par voie orale, la lévofloxacine est rapidement et presque complètement absorbée. En règle générale, les pics plasmatiques sont atteints 1 à 2 heures après administration orale. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg et d'un comprimé de 750 mg est d'environ 99 % dans les deux cas, ce qui démontre une absorption complète par voie orale de la lévofloxacine. La pharmacocinétique de la lévofloxacine est linéaire et prévisible après l'administration orale de doses uniques et de doses multiples. À la posologie de 500 mg ou de 750 mg une fois par jour, l'état d'équilibre est obtenu dans les 48 heures. Après de multiples doses orales une fois par jour, le pic plasmatique a été d'environ 5,7 µg/mL et le creux plasmatique de 0,5 µg/mL pour la dose de 500 mg et de 8,6 µg/mL et 1,1 µg/mL respectivement pour la dose de 750 mg.

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

Administration intraveineuse

Après la perfusion i.v. sur 60 minutes d'une dose unique de 500 mg de lévofloxacine à des volontaires en bonne santé, le pic plasmatique moyen a été de 6,2 µg/mL et après la perfusion i.v. sur 90 minutes d'une dose unique de 750 mg, il a été de 7,99 µg/mL. La pharmacocinétique de la lévofloxacine est linéaire et prévisible après l'administration par voie i.v. de doses uniques et de doses multiples. À la posologie de 500 mg ou de 750 mg une fois par jour, l'état d'équilibre est obtenu dans les 48 heures. Après de multiples doses par voie i.v. une fois par jour, le pic plasmatique a été d'environ 6,4 µg/mL et le creux plasmatique de 0,6 µg/mL pour la dose de 500 mg et de 7,92 µg/mL et 0,85 µg/mL respectivement pour la dose de 750 mg.

À doses égales (mg/mg), le profil de la concentration plasmatique de lévofloxacine suivant l'administration i.v. montre un degré d'exposition (ASC) semblable et comparable à celui observé suivant l'administration des comprimés. On peut donc considérer que les voies orale et i.v. sont interchangeables (voir la figure ci-après).



Distribution

Le volume de distribution moyen de la lévofloxacine varie généralement de 74 à 112 L après des doses uniques et des doses multiples de 500 mg ou de 750 mg, ce qui indique une distribution largement disséminée dans les tissus de l'organisme. La lévofloxacine atteint son pic dans les tissus de la peau (11,7 µg/g pour une dose de 750 mg) et dans le liquide des phlyctènes (4,33 µg/g pour une dose de 500 mg) environ trois à quatre heures après l'administration. Le rapport entre l'ASC d'un échantillon de tissu de la peau et l'ASC plasmatique est d'environ 2 et le rapport entre l'ASC du liquide des phlyctènes et l'ASC plasmatique est d'environ 1 après l'administration orale de doses multiples respectives de 750 mg et de 500 mg une fois par jour à des sujets en bonne santé. La lévofloxacine pénètre également dans le tissu pulmonaire. En général, les concentrations pulmonaires étaient deux à cinq fois plus élevées que les concentrations plasmatiques, variant d'environ 2,4 à 11,3 µg/g au cours des 24 heures suivant l'administration d'une dose orale unique de 500 mg.

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

Métabolisme

La lévofloxacine est stéréochimiquement stable dans le plasma et l'urine et n'est pas biotransformée en son énantiomère, la D-ofloxacine. La lévofloxacine est peu métabolisée chez l'être humain et est éliminée principalement sous forme inchangée (87 %) dans l'urine dans un délai de 48 heures.

Élimination

La 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 6 à 8 heures après l'administration intraveineuse de doses uniques ou multiples.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : la pharmacocinétique de la lévofloxacine chez les patients pédiatriques n'a pas été étudiée. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.
- **Personnes âgées** : la pharmacocinétique de la lévofloxacine ne varie pas de façon significative entre les sujets jeunes et les sujets âgés lorsque les différences de clairance de la créatinine sont prises en compte. L'absorption du médicament ne semble pas être influencée par l'âge. Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie en fonction de l'âge uniquement.
- **Sexe** : la pharmacocinétique de la lévofloxacine ne varie pas de façon significative entre les sujets masculins et les sujets féminins lorsque les différences de clairance de la créatinine sont prises en compte. Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie en fonction du sexe uniquement.
- **Origine ethnique** : la clairance corporelle totale apparente et le volume de distribution apparent n'ont pas été affectés par l'appartenance raciale lors d'une analyse de covariance effectuée sur des données provenant de 72 sujets.
- **Insuffisance hépatique** : aucune étude pharmacocinétique chez les sujets présentant une altération de la fonction hépatique n'a été effectuée. En raison du métabolisme limité de la lévofloxacine, une dysfonction hépatique ne devrait pas en modifier la pharmacocinétique.

- **Insuffisance rénale** : les paramètres pharmacocinétiques de la lévofloxacine suivant l'administration de doses orales ou intraveineuses chez des patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine ≤ 80 mL/min) sont présentés au Tableau 5. La clairance de la lévofloxacine est réduite et la demi-vie d'élimination plasmatique est prolongée dans cette population de patients. Il conviendra peut-être de réduire la posologie chez ces sujets pour éviter l'accumulation de lévofloxacine.

Une réduction de la dose est recommandée selon le degré d'insuffisance rénale. Les recommandations posologiques reposent sur la modélisation pharmacocinétique des données recueillies dans le cadre d'une étude clinique sur l'innocuité et la pharmacocinétique chez des patients insuffisants rénaux traités avec une dose orale unique de 500 mg de lévofloxacine (voir [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Patients présentant une altération de la fonction rénale](#)).

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

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Si elle est entreposée dans les conditions recommandées, la solution de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE, présentée en récipients souples demeure stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE PRÉMÉLANGÉ en récipients souples doit être conservé entre 15 et 30 °C et peut aussi être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C ; toutefois, une brève exposition à une température atteignant 40 °C n'altère pas le produit. Éviter la chaleur excessive et protéger du gel et de la lumière. Conserver dans son suremballage protecteur et utiliser immédiatement une fois sorti du suremballage.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

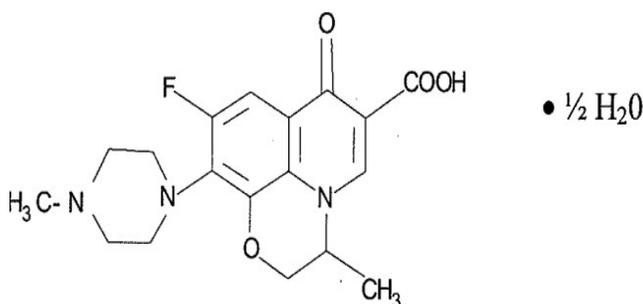
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : lévofloxacine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$, 370.38 g/mol



Formule développée :

Propriétés physicochimiques

La lévofloxacine est un cristal ou une poudre cristalline blanc légèrement jaunâtre dont le point de fusion est de 226 à 227 °C. Ses valeurs de constante d'acidité (« pKa ») sont de 5,33 pour le pKa1 et de 8,07 pour le pKa2. La molécule existe sous forme de zwitterion aux conditions de pH existant dans l'intestin grêle.

Les données démontrent qu'aux pH de 0,6 à 5,8 la solubilité de la lévofloxacine est essentiellement constante (environ 100 mg/mL). Selon la nomenclature de l'USP, la lévofloxacine est considérée comme *soluble* à *très soluble* à l'intérieur de cet intervalle de pH. Au-dessus de 5,8, la solubilité augmente rapidement pour atteindre son maximum au pH 6,7 (272 mg/mL), la lévofloxacine étant considérée comme *très soluble* dans cette plage.

Au-delà de 6,7, la solubilité diminue, le minimum de solubilité (environ 50 mg/mL) étant obtenu à un pH avoisinant 6,9. La lévofloxacine est considérée *très soluble* à *soluble* aux pH de 6,7 à 7,7. À partir de 7,7, la solubilité recommence à augmenter.

La lévofloxacine a la capacité de former des complexes stables avec de nombreux ions métalliques. Ce potentiel chélateur *in vitro* se réalise dans l'ordre suivant : $Al^{+3} > Cu^{+2} > Zn^{+2} > Mg^{+2} > Ca^{+2}$.

14 ESSAIS CLINIQUES

Sinusite aiguë

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la sinusite aiguë

N° de l'étude	Protocole de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre) ^a	Âge moyen (tranche)	Sexe masculin/féminin
CAPSS-232	À double insu, randomisé, prospectif, multicentrique	Lévoﬂoxacine, par voie orale à raison de 750 mg 1x/jour pendant 5 jours	n = 389 ^b	41,7 (18-86)	152/237
		Lévoﬂoxacine, par voie orale à raison de 500 mg 1x/jour pendant 10 jours	n = 391 ^b	42,2 (18-85)	173/218
M92-040	Randomisée, en ouvert, contrôlé par témoin actif	Lévoﬂoxacine, par voie orale à raison de 500 mg 1x/jour pendant 10 à 14 jours	n = 306	39,2 (18-85)	115/191
		Amoxicilline, par voie orale à raison de 500 mg/acide clavulanique par voie orale à raison de 125 mg 3x/jour pendant 10-14 jours	n = 309	38,6 (18-84)	110/199
N93-006	En ouvert, non comparatif	Lévoﬂoxacine, par voie orale à raison de 500 mg 1x/jour pendant 10 à 14 jours	n = 329	41,6 (18-89)	137/192

^a Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

^b 780 patients adultes externes souffrant de sinusite maxillaire aiguë diagnostiquée cliniquement et confirmée radiologiquement (population en intention de traiter [« ITT »])

Résultats de l'étude

Schéma posologique de 5 jours

Tableau 7 – Résultats de l'étude CAPSS-232 sur la sinusite aiguë

Critères d'évaluation	Lévofloxacine n/N (%)	Groupe témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 % ^c
Taux de succès clinique ^{a, b}	81/90 (90,0) (guérison : 45,6 %, améliorations : 44,4 %)	89/95 (93,7) (guérison : 55,8 %, améliorations : 37,9 %)	(-4,8 à 12,1)
Taux d'éradication microbiologique ^d	140/152 (92,1)	133/149 (89,3)	(-9,7 à 4,1)

^a La visite du test de contrôle post-traitement intervenant 17 à 22 jours après la prise de la première dose du médicament actif à l'étude (7 à 12 jours après l'administration de la dernière dose dans le bras recevant 500 mg, et 12 à 17 jours après l'administration de la dernière dose dans le bras recevant 750 mg) dans la population microbiologiquement et cliniquement évaluable (sous-ensemble de 462 patients chez lesquels les échantillons ont été prélevés par ponction du sinus)

^b Le succès clinique a été défini comme la résolution complète (guérison) ou partielle (amélioration) des signes et symptômes de sinusite bactérienne aiguë présents avant le traitement, et ce au point où la poursuite d'une antibiothérapie n'était plus nécessaire

^c Indice de confiance (« IC ») bilatéral à 95 % (avec correction de continuité) autour de la différence entre les taux de réponse

^d Population microbiologiquement évaluable

Tableau 8 – Taux de succès clinique^a pour la population microbiologiquement évaluable^b (CAPSS- 232)

Agent pathogène	Lévofloxacine à 750 mg pendant 5 jours n/N (%)	Groupe 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)

^a 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

^b Sous-ensemble de 462 patients chez lesquels les échantillons ont été prélevés par ponction du sinus

Schéma posologique de 10 à 14 jours

Tableau 9 – Succès clinique^a dans le cadre d'études de base sur la sinusite aiguë – Sujets cliniquement évaluable

N° de l'étude	Lévoﬂoxacine n/N (%)	Groupe 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

^a Guérison et amélioration

Tableau 10 – Éradication microbiologique dans le cadre d'études de base sur la sinusite aiguë – Sujets microbiologiquement évaluable

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

Tableau 11 – Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (N93-006)

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

Pneumonie extra-hospitalière

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 12 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la pneumonie extra-hospitalière

N° de l'étude	Protocole de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de suj (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe masculin/féminin
CAPSS-150	À double insu, randomisé, prospectif, multicentrique	Lévoﬂoxacine par voie orale ou i.v. à raison de 750 mg 1x/jour pendant 5 jours	n = 256 ^b	53,1 (18-86)	148/108
		Lévoﬂoxacine par voie orale ou i.v. à raison de 500 mg 1x/jour pendant 10 jours	n = 272 ^b	55,3 (18-89)	162/110

N° de l'étude	Protocole de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe masculin/féminin
K90-071	En ouvert, randomisé, contrôlé par témoin actif	Lévoﬂoxacine par voie orale à raison de 488 mg ou par voie i.v. à raison de 500 mg 1x/jour pendant 7 à 14 jours	n = 295	49,0 (18-87)	162/133
		Céﬂuroxime axétil par voie orale à raison de 500 mg 2x/jour ou céﬂtriaxone sodique par voie i.v. à raison de 1 ou 2 g 1x/jour ou fractionné en doses égales 2x/jour pendant 7 à 14 jours	n = 295	50,3 (18-96)	163/132
M92-075	En ouvert, non comparatif	Lévoﬂoxacine par voie orale ou i.v. à raison de 500 mg 1x/jour pendant 7 à 14 jours	n = 264	51,9 (18-93)	146/118

^a Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

^b 528 patients adultes, externes et hospitalisés, atteints de pneumonie extra-hospitalière légère à sévère, diagnostiquée cliniquement et conﬂrmée radiologiquement

Résultats de l'étude

Schéma posologique de 5 jours

Tableau 13 – Résultats de l'étude CAPSS-150 sur la pneumonie extra-hospitalière

Critères d'évaluation	Lévoﬂoxacine à raison de 750 mg 1x/jour pendant 5 jours n/N (%)	Groupe témoin n/N (%)	Intervalle de conﬂance à 95 % ^c
Taux de succès clinique ^{a, b}	183/198 (92,4)	175/192 (91,1)	(-7,0 à 4,4)
Taux d'éradication microbiologique ^d	96/103 (93,2)	85/92 (92,4)	(-8,6 à 7,0)

^a 7 à 14 jours après la prise de la dernière dose du médicament actif à l'étude pour la population cliniquement évaluable

^b Les taux de succès incluent la catégorie de réponse clinique regroupant les ensembles « guérison » et « amélioration »

^c IC bilatéral à 95 % (avec correction de continuité) autour de la différence entre les taux de réponse

^d 7 à 14 jours après la prise de 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 encore été observée 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 faible nombre de patients ayant été suivis, la signiﬂcation statistique des résultats ne peut pas être déterminée.

Tableau 14 – Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (schéma posologique de 5 jours)

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

Schéma posologique 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 évaluables ont été définis comme sévères selon les critères de l'étude et ont répondu aux critères de l'American Thoracic Society identifiant la pneumonie extra-hospitalière comme sévère (American Thoracic Society, 1993). Le succès clinique (guérison et amélioration) a été obtenu chez 98 % de ces 45 patients. Les données sur le traitement des patients présentant une pneumonie sévère due aux légionelles se limitent à un seul patient.

Les données sur le traitement de la pneumonie extra-hospitalière causée par des *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline sont limitées à 12 patients évaluables tirés d'une base de données d'études cliniques regroupées. Parmi ces derniers, 4 étaient considérés comme sévères. Le succès clinique a été obtenu chez les 12 patients (voir [15. MICROBIOLOGIE](#)).

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

Tableau 15 – Succès clinique^a dans le cadre d'études de base sur la pneumonie extra-hospitalière – Sujets cliniquement évaluables

N° de l'étude	Lévoﬂoxacine n/N (%)	Groupe 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

^a Guérison et amélioration

Tableau 16 – Éradication microbiologique dans le cadre d'études de base sur la pneumonie extra-hospitalière – Sujets microbiologiquement évaluable

N° de l'étude	Lévoﬂoxacine n/N (%)	Groupe 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 17 – Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (K90-071)

Agent pathogène	Lévoﬂoxacine n/N (%)	Groupe 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 18 – Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (M92-075)

Agent pathogène	Lévoﬂoxacine 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

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 19 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne

N° de l'étude	Protocole de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre) ^a	Âge moyen (tranche)	Sexe masculin/féminin
CAPSS-197	Multicentrique, randomisé, en insu, de non-infériorité	Lévoﬂoxacine par voie orale à raison de 750 mg 1x/jour pendant 5 jours	n = 187 ^b	58 (18-91)	93/94
		Amoxicilline par voie orale à raison de 875 mg/acide clavulanique à raison de 125 mg 2x/jour pendant 10 jours	n = 182 ^b	59 (20-85)	88/94
K90-070	En ouvert, randomisé, contrôlé par témoin actif	Lévoﬂoxacine par voie orale à raison de 488 mg 1x/jour pendant 5 à 7 jours	n = 187	59,8 (21-89)	107/80
		Céfaclor par voie orale à raison de 250 mg 3x/jour pendant 7 à 10 jours	n = 186	61,2 (19-89)	108/78
M92-024	En ouvert, randomisé, contrôlé par témoin actif	Lévoﬂoxacine par voie orale à raison de 500 mg 1x/jour pendant 5 à 7 jours	n = 248	51,7 (18-97)	124/124
		Céfuroxime axétil par voie orale à raison de 250 mg 2x/jour pendant 10 jours	n = 244	53,1 (18-87)	140/104

^a Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

^b Sur la population ITT Les sujets d'étude ont tous présenté un VEMS1 (volume expiratoire maximal en 1 s) < 50 % de la valeur prévue ou un VEMS1 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 de l'étude

Schéma posologique de 5 jours

Tableau 20 – Résultats de l'étude CAPSS-197 sur l'exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne

Critères d'évaluation	Lévoﬂoxacine à raison de 750 mg 1x/jour pendant 5 jours ; n/N (%)	Groupe témoin n/N (%)	Différence ^c	Intervalle de confiance à 95 % ^d
Taux de succès clinique ^a	Succès ^b : 95/120 (79,2) Échec : 25/120 (20,8)	Succès ^b : 103/126 (81,7) Échec : 23/126 (18,3)	2,6	(-7,8 à 12,9)
Taux d'éradication microbiologique ^e	70/86 (81,4)	71/89 (79,8)	-1,6	(-13,9 à 10,7)

^a 17 à 26 jours après la prise de la première dose du médicament à l'étude chez les sujets cliniquement évaluables

^b Les taux de succès incluent la catégorie de réponse clinique regroupant les ensemble « guérison » et « amélioration »

^c Différence obtenue entre les taux de succès

^d IC à 95 % bilatéraux (avec correction de continuité) autour de la différence (amoxicilline/acide clavulanique moins lévoﬂoxacine) entre les taux de succès clinique

^e Population microbiologiquement évaluable

Tableau 21 – Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable

Agent pathogène	Lévoﬂoxacine n/N (%)	Groupe 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 posologique de 7 jours

Tableau 22 – Succès clinique^a dans le cadre d'études de base sur l'exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne – Sujets cliniquement évaluables

N° de l'étude	Lévofoxacine n/N (%)	Groupe 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)

^a Guérison et amélioration

Tableau 23 – Éradication microbiologique dans le cadre d'études de base sur l'exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne – Sujets microbiologiquement évaluables

N° de l'étude	Lévofoxacine n/N (%)	Groupe 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 24 – Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (K90-070)

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

Tableau 25 – Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (M92-024)

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Groupe témoin n/N (%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	42/44 (95,5)	29/31 (93,5)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	27/27 (100,0)	30/32 (93,8)
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	25/25 (100,0)	29/32 (90,6)

Agent pathogène	Lévoﬂoxacine n/N (%)	Groupe témoin n/N (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14/16 (87,5)	10/10 (100,0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10/10 (100,0)	34/35 (97,1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9/10 (90,0)	8/9 (88,9)

Pneumonie nosocomiale

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 26 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la pneumonie nosocomiale

N° de l'étude	Protocole de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre) ^a	Âge moyen (tranche)	Sexe masculin/ féminin
CAPSS-117	En ouvert, randomisé, contrôlé par témoin actif, multicentrique	Lévoﬂoxacine par voie i.v. à raison de 750 mg 1x/jour pendant > 24 heures avec passage à lévoﬂoxacine par voie orale à raison de 750 mg 1x/jour à la discrétion de l'investigateur (pendant 7 à 15 jours au total)	n = 220	55,8 (19-93)	161/59
		Imipénem/cilastatine par voie i.v. à raison de 0,5-1 g 6x/8 h pendant > 3 jours avec passage à ciproﬂoxacine par voie orale à raison de 750 mg 1x/12 h à la discrétion de l'investigateur (pendant 7 à 15 jours au total)	n = 218	55,5 (18-93)	154/64

^a Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

Tableau 27 – Résultats de l'étude CAPSS-117 sur la pneumonie nosocomiale

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

^a Le succès comprend la guérison et l'amélioration ; population cliniquement évaluable

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

Tableau 28 – Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (CAPSS-117)

Agent pathogène	Lévoﬂoxacine n/N (%)	Groupe 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 marcescenes</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

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 29 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur les infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées

N° de l'étude	Protocole de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre) ^a	Âge moyen (tranche)	Sexe masculin/féminin
K90-075	En ouvert, randomisé, contrôlé par témoin actif	Lévoﬂoxacine par voie orale à raison de 488 mg 1x/jour pendant 7-10 jours	n = 231	42,8 (15-85)	124/107
		Chlorhydrate de ciproﬂoxacine par voie orale à raison de 500 mg 2x/jour pendant 7 à 10 jours	n = 238	45,2 (18-88)	118/120
L91-031	À double insu, randomisé, contrôlé par témoin actif	Lévoﬂoxacine par voie orale à raison de 500 mg 1x/jour pendant 7 jours	n = 136	43,0 (16-79)	67/69
		Chlorhydrate de ciproﬂoxacine par voie orale à raison de 500 mg 2x/jour pendant 10 jours	n = 136	44,3 (15-81)	78/58

^a Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

Résultats de l'étude

Tableau 30 – Succès clinique^a 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	Lévofoxacine n/N (%)	Groupe 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)

^a Guérison et amélioration

Tableau 31 – 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	Lévofoxacine n/N (%)	Groupe 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 32 – Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (K90-075)

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Groupe 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 33 – Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (L91-031)

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Groupe 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

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 34 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur les infections compliquées de la peau et des annexes cutanées

N° de l'étude	Protocole de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre) ^a	Âge moyen (tranche)	Sexe masculin/féminin
LOFBIV-SSS-040	Multicentrique, en ouvert, randomisé, comparatif	Lévoﬂoxacine par voie orale ou i.v. à raison de 750 mg 1x/jour pendant 7 à 14 jours	n = 200	51,9 (18-90)	126/74
		Ticarcilline/acide clavulanique par voie i.v. à raison de 3,1 g toutes les 4 à 6 h, en monothérapie ou en association avec de l'amoxicilline/l'acide clavulanique à raison de 875 mg 2x/jour (pendant 7 à 14 jours au total)	n = 199	49,8 (18-90)	117/82

^a Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

Tableau 35 – Résultats de l'étude LOFBIV-SSS-040 sur les infections compliquées de la peau et des annexes cutanées

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

^a Le succès comprend la guérison et l'amélioration ; population cliniquement évaluable

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

Tableau 36 – Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (LOFBIV-SSS-040)

Agent pathogène	Lévoﬂoxacine n/N (%)	Groupe 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)

Agent pathogène	Lévoﬂoxacine n/N (%)	Groupe témoin n/N (%)
<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 des voies urinaires compliquées et pyélonéphrite aiguë

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 37 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur les infections des voies urinaires compliquées (IVUc) et la pyélonéphrite aiguë (PA)

N° de l'étude	Protocole de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre) ^a	Âge moyen (tranche)	Sexe masculin/féminin
CAPSS-349	Multicentrique, randomisé, à double insu	Lévoﬂoxacine par voie i.v. à raison de 750 mg et/ou lévoﬂoxacine par voie orale à raison de 750 mg 1x/jour pendant 5 jours	n = 537 ^b	54,0 (18-94)	207/330
		Ciproﬂoxacine par voie i.v. à raison de 400 mg et/ou ciproﬂoxacine par voie orale à raison de 500 mg 2x/jour pendant 10 jours	n = 556 ^b	54,4 (18-93)	220/336
L91-058	À double insu, randomisé, contrôlé par témoin actif	Lévoﬂoxacine par voie orale à raison de 250 mg 1x/jour pendant 10 jours	n = 285	51,7 (18-95)	117/168
		Ciproﬂoxacine par voie orale à raison de 500 mg 2x/jour pendant 10 jours	n = 282	49,7 (18-93)	112/170
L91-059	En ouvert, randomisé, contrôlé par témoin actif	Lévoﬂoxacine par voie orale à raison de 250 mg 1x/jour pendant 7 à 10 jours	n = 326	62,5 (19-92)	124/202
		Chlorhydrate de loméfloxacin par voie orale à raison de 400 mg 1x/jour pendant 14 jours	n = 324	59,9 (18-91)	105/219

^a Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

^b Population ITT 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 posologique de 5 jours

Tableau 38 – Succès clinique^a dans le cadre d'études de base sur les infections des voies urinaires compliquées (IVUc) et la pyélonéphrite aiguë (PA) – Sujets microbiologiquement évaluables

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

^a Le succès clinique comprend les sujets qui étaient guéris ou avait témoigné d'une amélioration lors de la visite post-traitement

^b IC à 95 % bilatéral pour la différence autour de la différence (groupe témoin moins lévofoxacine)

Tableau 39 – Résultats de l'étude CAPSS-349 sur les infections des voies urinaires compliquées (IVUc) et la pyélonéphrite aiguë (PA)

Critère d'évaluation principal	Diagnostic	Lévofoxacine à raison de 750 mg 1x/jour pendant 5 jours	Groupe témoin	Différence ^f	Intervalle de confiance à 95 % ^g
Éradication microbiologique ^a	Population en ITT modifiée (ITTm)^{b, c}				
	Globale (IVUc + PA)	240/317 (75,7)	229/302 (75,8)	0,1	(-6,6 à 6,9)
	IVUc	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)
	Population microbiologiquement évaluable^{d, e}				
	Globale (IVUc + PA)	228/265 (86,0 %)	215/241 (89,2 %)	3,2	(-2,5 à 8,9)
	IVUc	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)

^a Lors de la visite post-traitement (10 à 14 jours après la prise de la dernière dose active de lévofoxacine et 5 à 9 jours après l'administration de la dernière dose active de ciprofloxacine)

^b La population ITTm comprenait des sujets qui présentaient un diagnostic clinique de PA ou d'IVUc et une culture urinaire positive (≥ 105 UFC/mL) [UFC : unités formant colonies] avec un maximum de 2 agents pathogènes à l'inclusion dans l'étude

^c Dans la population ITTm comprenait un faible nombre de sujets traités par voie i.v. (lévofoxacine : 8 ; témoin : 9), munis d'un cathéter (lévofoxacine : 4 ; témoin : 5) ou présentant une bactériémie (lévofoxacine : 13 ; témoin : 12)

^d La population microbiologiquement évaluable comprenait des sujets ayant un diagnostic confirmé d'IVUc ou de PA selon les critères d'inclusion précisés dans le protocole et présentant dans l'urine un pathogène connu à croissance suffisante (≥ 105 UFC/mL) qui satisfaisait aux autres critères d'évaluation microbiologique

^e La population microbiologiquement évaluable comprenait un faible nombre de sujets traités par voie i.v. (lévofoxacine : 4 ; témoin : 3), munis d'un cathéter (lévofoxacine : 3 ; témoin : 3) ou présentant une bactériémie (lévofoxacine : 10 ; témoin : 8)

^f Différence obtenue entre les taux d'éradication (groupe témoin moins lévofoxacine)

^g IC à 95 % bilatéral pour la différence autour de la différence (comparateur moins lévofoxacine) entre les taux d'éradication microbiologique

Tableau 40 – Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène lors de la visite post-traitement

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

Tableau 41 – Taux de rechute constaté lors de la visite post-traitement^a

	Lévofoxacine à 750 mg pendant 5 jours n/N (%)	Groupe témoin n/N (%)
Population ITTm		
Globale (IVUc + PA)	13/207 (6,3)	11/204 (5,4)
IVUc	8/136 (5,9)	10/139 (7,2)
PA	5/71 (7,0)	1/65 (1,5)

Population microbiologiquement évaluable		
Globale (IVUc + PA)	12/199 (6,0)	11/195 (5,6)
IVUc	7/131 (5,3)	10/135 (7,4)
PA	5/68 (7,4)	1/60 (1,7)

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

Schéma posologique de 10 jours

Tableau 42 – Succès clinique^a dans le cadre d'études de base sur les IVUc et la PA – Sujets microbiologiquement évaluable

N° de l'étude	Lévofloxacine n/N (%)	Groupe 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)

^a Guérison et amélioration

Tableau 43 – Éradication microbiologique dans le cadre d'études de base sur les IVUc et la PA – Sujets microbiologiquement évaluable

N° de l'étude	Lévofloxacine n/N (%)	Groupe 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 44 – Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (L91-058)

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

Tableau 45 – Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (L91-059)

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

Infections des voies urinaires non compliquées

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau – 46 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur les infections des voies urinaires non compliquées

N° de l'étude	Protocole de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre) ^a	Âge moyen (tranche)	Sexe masculin/féminin
LOFBO-UTI-060	À double insu, randomisé, contrôlé par témoin actif, multi-centrique	Lévofoxacine par voie orale à raison de 250 mg 1x/jour pendant 3 jours	n = 298	31,3 (18-57)	0/298
		Ofloxacin par voie orale à raison de 200 mg 2x/jour pendant 3 jours	n = 296	32,0 (18-71)	0/296

^a Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

Résultats de l'étude

Tableau 47 – Résultats de l'étude LOFBO-UTI-060 sur les infections des voies urinaires non compliquées

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

^a Le succès comprend la guérison et l'amélioration ; population microbiologiquement évaluable

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

Tableau 48 – Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (LOFBO-UTI-060)

Agent pathogène	Lévofoxacine n/N (%)	Groupe 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

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 49 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la prostatite bactérienne chronique

N° de l'étude	Protocole de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre) ^a	Âge moyen (tranche)	Sexe masculin/féminin
CAPSS-101	À double insu, randomisé, contrôlé par témoin actif, comparatif	Lévofoxacine par voie orale à raison de 500 mg 1x/jour pendant 28 jours	n = 197	50,9 (18-81)	197/0
		Ciprofloxacine par voie orale à raison de 500 mg 2x/jour pendant 28 jours	n = 180	51,5 (19-83)	180/0

^a Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

Résultats de l'étude

Tableau 50 – Résultats de l'étude CAPSS-101 sur la prostatite bactérienne chronique

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

^a Le succès comprend la guérison et l'amélioration ; ITTm évaluable

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

Tableau 51 – Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (CAPSS-101)

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

15 MICROBIOLOGIE

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

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

Tableau 52 – Activité *in vitro* de la lévofoxacine contre des isolats cliniques

Micro-organisme	(nombre d'isolats)	CMI (µg/mL)		
		50 %	90 %	Intervalle
<i>Acinetobacter baumannii</i>	(57)	0,120	16,000	0,060- > 16,000
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	(48)	0,250	0,250	0,030- 64,000
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	(10)	0,250	0,250	0,125- 0,500
<i>Citrobacter diversus</i>	(20)	0,030	0,030	0,015- 0,060
<i>Citrobacter freundii</i>	(50)	0,060	1,000	0,015- 8,000
<i>Enterobacter spp.</i>	(200)	0,060	0,500	≤ 0,008- > 16,000
<i>Enterobacter aerogenes</i>	(44)	0,250	0,500	0,060- 2,000
<i>Enterobacter agglomerans</i>	(13)	0,250	0,250	0,060- 0,500

Micro-organisme	(nombre d'isolats)	CMI (µg/mL)		
		50 %	90 %	Intervalle
<i>Enterobacter cloacae</i>	(97)	0,250	0,500	0,025- 16,000
<i>Enterococcus spp.</i>	(162)	1,000	> 16,000	0,500- > 16,000
<i>Enterococcus (Streptococcus) faecalis</i>	(122)	1,000	16,000	0,250- 64,000
<i>Escherichia coli</i>	(817)	0,030	0,060	< 0,008- > 16,000
<i>Haemophilus influenzae</i>	(94)	0,015	0,015	< 0,008- 0,030
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	(127)	0,250	0,250	0,015- 1,000
<i>Haemophilus parahemolyticus</i>	(12)	0,250	0,250	0,008- 0,250
<i>Klebsiella spp.</i>	(345)	0,060	1,000	0,015- 16,000
<i>Klebsiella oxytoca</i>	(43)	0,250	0,250	0,030- 2,000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(225)	0,250	0,500	0,060- 18,000
<i>Legionella pneumophila</i>	(10)		0,030	0,0079- 0,030
<i>Moraxella (Branhamella)catarrhalis</i>	(110)	0,250	0,250	0,0150- 1,000
<i>Morganella morganii</i>	(43)	0,060	1,000	0,0150- > 16,000
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	(60)	0,250	0,500	0,250- 0,500
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	(47)	≤ 0,008	0,016	≤ 0,008- 0,060
<i>Neisseria meningitides</i>	(13)	0,250	0,250	0,250- 0,500
<i>Proteus et Providencia spp.</i>	(36)	0,060	1,000	0,015- > 16,000
<i>Proteus mirabilis</i>	(123)	0,060	0,120	0,015- 4,000
<i>Proteus vulgaris</i>	(14)	0,250	0,250	0,250- 0,500
<i>Pseudomonas aeruginosa*</i>	(378)	1,000	8,000	0,030- > 16,000
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	(17)	0,500	2,000	0,250- 4,000
<i>Salmonella spp.</i>	(10)	0,060	0,060	0,060- 0,250
<i>Serratia spp.</i>	(65)	0,120	0,500	0,030- > 16,00
<i>Serratia marcescens</i>	(42)	0,250	1,000	0,125- 4,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	(565)	0,250	0,500	0,125- 32,000
<i>Staphylococcus aureus</i> , résistant à la méthicilline (SARM)**	(25)	0,250	0,500	0,120- 1,000

Micro-organisme	(nombre d'isolats)	CMI (µg/mL)		
		50 %	90 %	Intervalle
<i>Staphylococcus aureus</i> , sensible à la méticilline (SASM)	(25)	0,250	0,500	0,120- 0,500
<i>Staphylococcus aureus</i> , résistant à l'oxacilline	(62)	8,000	> 16,000	0,120- > 16,000
<i>Staphylococcus aureus</i> , sensible à l'oxacilline	(367)	0,120	0,500	0,030- 16,000
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(47)	0,250	8,000	0,250- 32,000
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , résistant à la méticilline (SERM)	(14)	0,250	0,250	0,120- 0,500
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , sensible à la méticilline (SESM)	(12)	0,250	1,000	0,250- 1,000
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	(16)	0,500	1,000	0,250- 2,000
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	(43)	2,000	16,000	0,250- 16,000
<i>Streptococcus</i> (groupe Viridans)	(8)	0,750	1,000	0,250- 1,000
<i>Streptococcus</i> (groupe C)	(28)	0,500	1,000	0,250- 2,000
<i>Streptococcus</i> (groupe G)	(34)	0,500	1,000	0,250- 2,000
<i>Streptococcus agalactiae</i>	(96)	1,000	2,000	0,500- 2,000
<i>Streptococcus milleri</i>	(35)	0,500	1,000	0,250- 4,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(99)	1,000	1,000	0,500- 2,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , sensible à la pénicilline (CMI ≤ 0,06 µg/mL) [‡]	(2699)	0,500	1,000	≤ 0,004- > 8,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , résistant à la pénicilline (CMI ≥ 2,0 µg/mL) [‡]	(538)	0,500	1,000	< 0,004- 2,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , sensible à la clarithromycine (CMI ≤ 0,25 µg/mL) [‡]	(502)	0,500	1,000	0,250- > 16,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , résistant à la clarithromycine (CMI ≥ 1,0 µg/mL) [‡]	(136)	1,000	2,000	0,12- 16,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , résistant à l'érythromycine (CMI ≥ 1,0 µg/mL) [‡]	(27)	1,000	1,000	0,500- 16,000
<i>Streptococcus pyogenes</i>	(87)	0,500	1,000	0,250- 2,000
<i>Streptococcus sanguis</i>	(19)	1,000	2,000	0,250- 2,000

* Comme avec d'autres médicaments de cette classe, certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* peuvent développer une résistance assez rapidement durant un traitement par la lévofloxacine.

** Les données obtenues pour des isolats issus 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 SARM (voir [1. INDICATIONS](#) pour les micro-organismes approuvés).

[‡] Sur la base de la classification NCCLS

La lévofloxacine n'est pas active contre *Treponema pallidum* (voir [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Maladies sexuellement transmissibles](#)).

Résistance

La résistance à la lévofloxacine due à une mutation spontanée *in vitro* est rare (intervalle : 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.

Tests de sensibilité

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

Méthodes de dilution

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) antimicrobiennes. Ces valeurs renseignent sur la sensibilité des bactéries aux composés antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées à l'aide d'un procédé standardisé. Les procédés standardisés reposent sur une méthode de dilution^{*1} (milieu liquide ou gélosé), ou méthode équivalente, utilisant des concentrations étalonnées d'un inoculum et de concentrations étalonnées de poudre de lévofloxacine. Les résultats doivent être interprétés selon les critères suivants :

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

CMI (µg/mL)	Interprétation
≤ 2	Sensibles (S)
4	Intermédiaires (I)
≥ 8	Résistantes (R)

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

CMI (µg/mL)	Interprétation
≤ 2	Sensibles (S)

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

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

Pour *Streptococcus pneumoniae*^b :

CMI ($\mu\text{g/mL}$)	Interprétation
≤ 2	Sensible (S)
4	Intermédiaire (I)
≥ 8	Résistant (R)

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

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

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

Micro-organisme		CMI ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	0,25-2
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0,008-0,06
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 35218	0,015-0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	0,5-4
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	0,06-0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247 ^c	0,008-0,03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619 ^d	0,5-2

^c Cet intervalle de contrôle qualité de référence s'applique uniquement à *H. influenzae* ATCC 49247 soumis à une technique de microdilution en milieu liquide à l'aide du milieu-test *Hæmophilus* (MTH)^{*1}.

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

Méthodes de diffusion

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

Pour les germes aérobies autres que *Hæmophilus influenzae*, *Hæmophilus parainfluenzæ*, *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria gonorrhoeæ* :

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

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

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

^e Ces normes d'interprétation ne s'appliquent qu'aux études de sensibilité en présence de *Hæmophilus influenzae* et de *Hæmophilus parainfluenzæ* par la méthode des disques utilisant le milieu-test *Hæmophilus*^{*} (MTH)².

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

Pour *Streptococcus pneumoniae*^f :

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

^f Ces normes concernant le diamètre des zones d'inhibition pour *Streptococcus pneumoniae* s'appliquent uniquement aux études de sensibilité à l'aide de la gélose de Mueller-Hinton enrichie de 5 % de sang de mouton et incubée à 5 % de CO₂.

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

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

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

^b Cet intervalle de contrôle qualité de référence s'applique uniquement à *Haemophilus influenzae* ATCC 49247 soumis à la méthode des disques utilisant le milieu-test *Haemophilus* (MTH)^{*2}.

^h Cet intervalle de contrôle qualité 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 CO₂.

* RÉFÉRENCES

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : le potentiel de toxicité de la lévofloxacine a été évalué au cours d'études de toxicité aiguë, de toxicité subchronique, de carcinogénicité, de mutagénicité, de reproduction et de tératologie ainsi que d'études de toxicité spéciales.

Toxicité aiguë

Tableau 53 – Résumé des études de toxicité aiguë

SOUCHE/ ESPÈCE	NOMBRE D'ANIMAUX PAR GROUPE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ mg/kg	RÉSUMÉ DES SIGNES DE TOXICITÉ
Souris	M-10 F-10	<i>Per os</i>	1881 1803	↓ de l'activité locomotrice, ptosis, dépression respiratoire, tremblements, convulsions
Souris	M-10	<i>Per os</i>	1943	↓ de l'activité locomotrice, ptosis, prostration, tremblements, convulsions
Rat	M-10 F-10	<i>Per os</i>	1478 1507	Salivation, ptosis, ↓ de l'activité locomotrice, tremblements, convulsions, dépression respiratoire
Rat	M-10	<i>Per os</i>	1754	
Singe	F-2	<i>Per os</i>	> 250	Selles molles, ↓ transitoire du nombre de plaquettes et ↑ du PC à 250 mg/kg, ↑ transitoire du taux de bilirubine, ↓ du PC et vomissements à 500 mg/kg
Souris	M-10 F-10	I.V.	268 323	↓ de l'activité locomotrice, ptosis, posture anormale, tachypnée, convulsions, dyspnée
Souris	M-5	I.V.	244	Symptômes précédant la mort : tachypnée, collapsus, dyspnée, convulsions, arrêt respiratoire. Chez les survivants : ↓ de l'activité locomotrice et collapsus
Rat	M- 10 F- 10	I.V.	423 395	↓ de l'activité locomotrice, prostration suivie de dépression respiratoire, tachypnée, dyspnée, convulsions, tremblements, salivation
Chien	F-2	I.V.	200	Salivation, dyspnée, convulsions toniques et cloniques, mort par arrêt respiratoire à 200 mg/kg, larmolement, vomissements, léthargie et tremblements. ↑ du nombre d'hématies, du nombre de leucocytes, des taux d'ALT et de PAL et ↓ du taux de P au Jour 2. Normalisation des valeurs au Jour 8
Singe	F-2	I.V.	> 200	À 200 mg/kg : ptosis, vomissements, ↓ de l'activité locomotrice, prostration et anorexie, urine cétonique, protéinurie, ↓ du glucose. À 100 mg/kg : ptosis et vomissements

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

Toxicité subchronique

Tableau 54 – Résumé des études de toxicité subchronique

Espèce, âge, groupe, nombre, sexe/groupe	Voie d'administration, posologie, durée	Résultats
Rat Âgé de 4 à 6 semaines, 4 groupes 10 ♀ et 10 ♂/groupe	<i>Per os</i> 0, 50, 200, 800 4 semaines	Létalité : aucun décès lié au traitement. Observations cliniques : 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. Anatomopathologie : ↑ du nombre de 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 ⁺ , de Cl ⁻ et d'urée et ↑ des taux de P et d'ALT (surtout à 800 mg/kg). Rapport M:E plus élevé à 800 mg/kg. Micro : ↓ relative du poids du cœur à 800 mg/kg et ↑ du poids du cæcum à 200 et 800 mg/kg. Légère vacuolisation et hypertrophie minime des hépatocytes à 800 mg/kg et arthropathie (mineure) à 800 mg/kg. NOAEL = 200 mg/kg/jour. IT = 2,8.
Rat Âgé de 4 à 5 semaines, 4 groupes 20 ♀ et 20 ♂/groupe	<i>Per os</i> 0, 20, 80, 320 26 semaines	Létalité : aucun décès lié au traitement. Observations cliniques : 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. Anatomopathologie : ↓ des neutrophiles chez tous les rats traités, ↑ du taux de glucose (♂ traités), ↓ des taux de triglycérides (320 mg/kg ♀), ↓ de β-globuline (rats traités), ↓ de l'α-globuline (♀ traitées), ↓ de Cl ⁻ (320 mg/kg rats et 80 mg/kg ♀), ↓ des protéines totales (80 et 320 mg/kg ♂) et ↑ du pH urinaire à 80 et 320 mg/kg. Micro : ↑ 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 Âgé de 6 semaines 5 groupes 10 ♀ et 10 ♂/groupe	Mélangé à la ration 0, 100, 200, 400, 800 13 semaines	Létalité : aucun décès. Observations cliniques : ↓ du PC à 400 et 800 mg/kg. Anatomopathologie : ↓ 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 (♀). Micro : ↓ du poids absolu du foie à ≥ 400 mg/kg (♂), ↑ du poids et distension du cæcum (à ≥ 100 mg/kg). Pas d'arthropathie. NOAEL = 100 mg/kg/jour. IT = 14.
Rat Âgé de 4 semaines 3 groupes, 5 ♂/groupe	I.V. 0, 20, 100 10 jours	Rien de particulier à signaler

Espèce, âge, groupe, nombre, sexe/groupe	Voie d'administration, posologie, durée	Résultats
Rat Âgé de 4 semaines 4 groupes, 4 ♂/groupe	I.V. 0, 10, 40, 160 2 semaines	Létalité : aucune mortalité. Observations cliniques : rien de particulier à signaler Anatomopathologie et micro : cristallurie, ↑ du poids du cæcum et légère ↓ des taux d'AST) et d'ALT à 160 mg/kg. Pas d'arthropathie. NOAEL = 40 mg/kg/jour. IT = 5,6.
Rat Âgé de 5 semaines 4 groupes 10 ♂ et 10 ♀/groupe	I.V. 0, 20, 60, 180 4 semaines	Létalité : aucune mortalité. Observations cliniques : ↓ transitoire de l'activité spontanée, blépharoptose (♂), ↓ du gain pondéral et de la CA et gonflement au point d'injection à 180 mg/kg. Anatomopathologie : ↓ 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. Micro : ↓ 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 Âgé de 6 semaines 4 groupes 10 et 10/groupe	I.V. 0, 10, 30, 90 13 semaines	Létalité : aucune. Observations cliniques : légère ↓ de la CA à 30 et 90 mg/kg (♂). Anatomopathologie : 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 (♀). Micro : ↑ du poids du cæcum, arthropathie (bénigne) à 90 mg/kg. NOAEL = 30 mg/kg/jour. TI = 4,2
Chien Âge de 4 à 5 mois 5 groupes 3 ♂/groupe	I.V. 0, 2, 4, 15, 60 2 semaines	Létalité : aucune. Observations cliniques : effets de type histaminique à 15 et 60 mg/kg, ↓ du gain pondéral et de la CA à 60 mg/kg. Anatomopathologie : ↑ du taux plasmatique de fibrinogène et de la densité de l'urine, ↓ du taux de fer sérique. Micro : ↓ du poids absolu du foie à 60 mg/kg et ↓ du poids absolu et relatif des testicules à 4, 15 et 60 mg/kg, formation de thrombus dans les vaisseaux injectés à 60 mg/kg, arthropathie et retard de la maturation des testicules à ≥ 4 mg/kg. NOAEL = 2 mg/kg/jour. TI = 0,28
Chien Âgé de 18 mois 3 groupes 3 ♂/groupe	I.V. 0, 10, 30 2 semaines	Létalité : aucune. Observations cliniques : effets de type histaminique et ↓ de l'activité à 10 et 30 mg/kg. Disparition des signes 30 min après l'administration sauf au niveau de la ↓ d'activité. Anatomopathologie : rien de particulier à signaler Micro : rien de particulier à signaler NOAEL pour arthropathie = 30 mg/kg/jour. TI = 4,2
Chien Âge de 7 à 8 mois 4 groupes	Perfusion 0, 3, 10, 30 4 semaines	Létalité : aucune. Observations cliniques : effets de type histaminique de façon proportionnels à la dose. Anatomopathologie : rien de particulier à signaler Micro : arthropathie à ≥ 10 mg/kg/jour. NOAEL = 3 mg/kg/jour. TI = 0,42

Espèce, âge, groupe, nombre, sexe/groupe	Voie d'administration, posologie, durée	Résultats
3 ♀ et 3 ♂/groupe Singe	<i>Per os</i>	Létalité : aucune. Observations cliniques et anatomopathologie : 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 PC, hypertrophie des glandes surrénales chez un singe et faible pH urinaire chez deux singes à 100 mg/kg/jour. Micro : rien de particulier à signaler NOAEL = 30 mg/kg/jour. TI = 4,2 Létalité : aucune. Observations cliniques : ↓ de la CA chez un mâle à la forte posologie durant la première moitié de l'étude. Anatomopathologie et micro : rien de particulier à signaler NOAEL = 62,5 mg/kg/jour. TI = 8,75 Létalité : aucune. Observations cliniques : Selles molles et légère ↓ de la CE à 25 et 63 mg/kg, ptosis, inactivité occasionnelle et ↓ de la CA (♀) à 63 mg/kg. Anatomopathologie : rien de particulier à signaler Micro : rien de particulier à signaler NOAEL = 10 mg/kg/jour. TI = 1,4
Âgé de 2 à 4 ans 4 groupes	0, 10, 30, 100 4 semaines	
3 ♀ et 3 ♂/groupe Singe	<i>Per os</i>	
Âgé de 2 à 4 ans 4 groupes	0, 10, 25, 62,5 26 semaines	
4 ♀ et 4 ♂/groupe Singe	I.V.	
Âgé de 2 à 4 ans 4 groupes	0, 10, 25, 63 4 semaines	
3 ♀ et 3 ♂/groupe		

A/G : rapport albumine/globuline ; ALT : alanine-aminotransférase ; AST : aspartate-aminotransférase ; CA : consommation alimentaire ; Cl⁻ : chlorure ;

CE : consommation d'eau ; IT : indice thérapeutique, soit le rapport entre la dose toxique et la dose thérapeutique projetée chez l'être humain (calculé d'après la dose journalière maximale de 500 mg et un poids corporel de 70 kg) ;

K⁺ : potassium ; Micro : observations macroscopiques et microscopiques ;

M:E : myéloïdes:érythroïdes ;

NOAEL : niveau sans effet nocif observé ;

PAL : phosphatase alcaline ; PC : poids corporel ; P : phosphore.

Carcinogénicité :

La lévofloxacine n'a pas témoigné 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 lévofloxacine 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 carcinogenèse multiviscérale à deux stades chez le rat, la lévofloxacine, 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.

Génotoxicité :

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Tableau 55 – Segment I : Études de fertilité et de capacité reproductrice

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

CA : consommation alimentaire ; CE : consommation d'eau ; PC : poids corporel

^a Dans les deux études, les mâles (âgés de 8 semaines) ont reçu de la lévofloxacine tous les jours pendant 9 semaines avant l'accouplement, 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.

NOAEL : niveau sans effet nocif observé.

Tableau 56 – Segment II : études de tératogénicité

Étude ^a	Toxicité maternelle	Embryotoxicité/fœtotoxicité	Tératogénicité
Gavage par voie orale, rat 0, 10, 90, 810 mg/kg/jour 36 ♀/groupe	Salivation, horripilation, alopecie, poil en mauvais état, selles molles, hyperurésie et/ou larmolement à 90 et 810 mg/kg, ↓ du gain pondéral à 810 mg/kg, ↓ de la CA à ≥ 90 mg/kg, ↑ de la CE à 810 mg/kg, hypertrophie du cæcum à ≥ 90 mg/kg. NOAEL = 10 mg/kg/jour.	Aucun effet sur la survie, le délai de sevrage, la maturation sexuelle, le développement ou la capacité de reproduction chez la génération F ₁ , ↓ du PC moyen des ratons 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, du métatarse, de la phalange proximale et de la vertèbre caudale.	Aucune
Voie intraveineuse, rat 0, 10,40, 160 mg/kg/jour 36 ♀/groupe	↓ de la CA à 40 mg/kg (Jours 7-12 seulement) et à 160 mg/kg, queue enflée (point d'injection) et ↑ de la CE à 160 mg/kg. NOAEL = 10 mg/kg/jour (mères).	La toxicité chez les mères a causé un retard de l'ossification du sternum et des vertèbres caudales. Aucun autre effet. NOAEL = 40 mg/kg/jour (fœtus), ≥ 160 mg/kg/jour (ratons).	Aucune
Gavage par voie orale, 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

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

^a Dans les deux études, les rates ont été traitées du Jour 7 au Jour 17 de la gestation.

Tableau 57 – Segment III : études périnatales et postnatales

Nombre de	Toxicité maternelle	Embryotoxicité/fœtotoxicité	Parturition/croissance et survie
Gavage par voie orale, 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 ₁ ni sur la génération F ₂ . NOAEL = 360 mg/kg/jour (ratons).	Aucun effet

NOAEL : niveau sans effet nocif observé

Toxicologie particulière :

Potentiel arthropathique

La lévofloxacine et d'autres quinolones ont causé de l'arthropathie chez des animaux immatures de la plupart des espèces étudiées (voir **7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Chez les jeunes rats, l'administration orale de 300 mg/kg/jour de lévofloxacine pendant sept jours a occasionné la formation de vésicules et de cavités dans le cartilage articulaire. Chez les jeunes chiens (âgés de quatre mois), l'administration orale de 10 mg/kg/jour de lévofloxacine durant une période de sept jours a provoqué la formation de vésicules et de cavités, de même qu'une augmentation du liquide synovial dans les diarthroses. Chez les jeunes chiens immatures (âgés de 13 mois), la formation de vésicules et de cavités dans les articulations arthrosées a été observée chez le tiers des chiens après l'administration orale de 40 mg/kg/jour de lévofloxacine pendant sept jours.

Au cours d'études à long terme portant sur l'administration de doses multiples à des rats, on a observé une arthropathie après l'administration orale de 800 mg/kg/jour pendant quatre semaines, après l'administration intraveineuse de 60 mg/kg/jour pendant quatre semaines et de 90 mg/kg/jour pendant 13 semaines. Des lésions arthropathiques ont été notées chez des chiens âgés de 4 mois à la suite de l'administration intraveineuse de 4 mg/kg/jour pendant deux semaines et chez des chiens de 7 à 8 mois après l'administration intraveineuse de 10 mg/kg/jour pendant quatre semaines. Aucune arthropathie n'a été observée après l'administration intraveineuse jusqu'à concurrence de 30 mg/kg/jour pendant deux semaines à de jeunes chiens adultes (âgés de 18 mois).

Des chiens beagle âgés de 3 mois, qui ont reçu oralement jusqu'à 40 mg/kg/jour de lévofloxacine pendant huit à neuf jours consécutifs, suivis d'une période de convalescence de 18 jours, ont présenté des signes cliniques musculo-squelettiques avant l'administration de la dose finale, à raison de doses ≥ 2,5 mg/kg (soit environ 0,2 fois la dose pédiatrique d'après les comparaisons d'ASC). Des synovites et des lésions du cartilage articulaire ont été observées aux doses de 10 et 40 mg/kg (soit respectivement la dose thérapeutique présumée chez l'être humain et le triple de cette dose). Tous les signes cliniques musculo-squelettiques ont disparu avant la cinquième semaine de convalescence ; les synovites ont disparu avant la fin de la période de convalescence de 18 semaines ; par contre, les érosions articulaires cartilagineuses et les chondropathies ont persisté.

Phototoxicité

Dans une étude sur la tuméfaction de l'oreille de souris, la 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 aux termes dequelles des doses de 20, 60, 120 ou 180 mg/kg de lévofloxacine ont été administrées par voie intraveineuse. Les cristaux ne se forment pas dans la vessie, n'étant présents qu'après la miction, et ne sont associés à aucun effet néphrotoxique.

Effets cardiaques

La lévofloxacine témoigne d'une interaction faible avec le canal HERG humain. L'IC₅₀ pour l'inhibition du canal potassique HERG humain par la lévofloxacine est de 915 µM. Aux doses thérapeutiques de 250, 500 et 750 mg de lévofloxacine, la concentration plasmatique maximale libre allait de 6 µM pour une seule dose orale de lévofloxacine de 250 mg à 12 µM et 15 µM pour des doses respectives de 500 mg et 750 mg de lévofloxacine.

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

Le potentiel d'induction de torsades de pointes par la lévofloxacine a été examiné dans un modèle canin de bloc auriculo-ventriculaire chronique de haut degré. L'administration de lévofloxacine à 6 et 60 mg/kg par voie orale n'a induit aucune arythmie ventriculaire. La durée du potentiel d'action monophasique (MAP90) n'a pas significativement été affectée par la lévofloxacine administrée à 0,3 et 3,0 mg/kg par voie i.v.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE (solution 5 mg/mL), numéro de contrôle 262499, monographie de produit, Pfizer Canada ULC (15 août 2022)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE

Solution stérile pour perfusion intraveineuse à 5 mg/mL de lévofloxacine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à **LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE** et lors de chaque renouvellement de prescription. Ce dépliant est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE**.

Mises en garde et précautions importantes

- La lévofloxacine a été associée à un allongement de la pulsation cardiaque observé sur l'électrocardiogramme (allongement de l'intervalle QT).
- De graves réactions d'hypersensibilité (allergiques), quelquefois fatales, ont été signalées chez des patients qui recevaient un traitement par une quinolone, y compris par la lévofloxacine.
- Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Ne prenez pas **LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE** si vous avez ou avez déjà eu une myasthénie grave.
- Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, sont associées à des effets invalidants de longue durée, parmi lesquels :
 - tendinite (inflammation d'un tendon) et rupture d'un tendon
 - neuropathie périphérique (problèmes au niveau des nerfs)
 - problèmes touchant le cerveau, tels que crises convulsives, psychose, confusion et autres

Voir la rubrique « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE ? » de la présente section « RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT » afin d'obtenir plus d'information et toute la liste des symptômes possibles.

Consultez votre médecin pour savoir si ce médicament vous convient.

Pourquoi LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE est-il utilisé ?

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE est utilisé pour traiter les infections bactériennes :

- de la peau
- des voies urinaires (de la vessie)
- des sinus
- des poumons

Comment LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE agit-il ?

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE appartient à un groupe d'antibiotiques, appelés quinolones [ki-no-lones], qui :

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

Certaines infections, comme le rhume, sont causées par des virus. LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE ne tue pas les virus.

Quels sont les ingrédients dans LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE ?

Ingrédients médicinaux : lévofloxacine

Ingrédients non médicinaux : dextrose, eau pour préparations injectables

Des solutions d'acide chlorhydrique et/ou d'hydroxyde de sodium peuvent avoir été ajoutées pour ajuster le pH.

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Récipients souples à usage unique contenant une solution de lévofloxacine prémélangée, prête à l'emploi, dans du dextrose à 5 % (D₅W) dans les formats suivants :

- 5 mg/mL (250 mg), récipient souple de 50 mL, remplissage de 50 mL de solution PRÉMÉLANGÉE
- 5 mg/mL (500 mg), récipient souple de 100 mL, remplissage de 100 mL de solution PRÉMÉLANGÉE
- 5 mg/mL (750 mg), récipient souple de 250 mL, remplissage de 150 mL de solution PRÉMÉLANGÉE

N'utilisez pas LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à un antibiotique appartenant au groupe des quinolones ou à l'un des ingrédients non médicinaux (voir « **Quels sont les ingrédients de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE**, Ingrédients non médicinaux »). Parmi les quinolones, on compte des antibiotiques comme l'ofloxacine, la ciprofloxacine, le chlorhydrate de moxifloxacine, la gatifloxacine et la norfloxacine. Si vous avez déjà eu des réactions aux quinolones, vous devez en discuter avec votre médecin.
- vous avez déjà eu une tendinite ou une rupture de tendon pendant la prise de quinolones. Cette affection cause une douleur et une sensibilité juste à l'extérieur de l'articulation dans les épaules, les coudes, les poignets, les genoux, les talons, etc.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez un anévrisme de l'aorte, c'est-à-dire un gonflement anormal de la paroi d'un gros vaisseau sanguin appelé aorte
- vous présentez ou un membre de votre famille présente une affection appelée maladie anévrismale, qui est un gonflement anormal de la paroi d'un gros vaisseau sanguin
- vous avez une dissection de l'aorte, c'est-à-dire une déchirure de la paroi de l'aorte
- vous avez des problèmes de valvules cardiaques (phénomène appelé régurgitation) ou avez déjà eu une infection du cœur (endocardite infectieuse)
- vous présentez l'une des affections suivantes : syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes, syndrome de Behçet, syndrome de Turner, polyarthrite rhumatoïde ou syndrome de Sjögren.
- votre tension artérielle est élevée
- vous faites de l'athérosclérose, c'est-à-dire un durcissement de vos vaisseaux sanguins
- votre fonction rénale est réduite
- vous avez des antécédents de crises convulsives
- vous avez déjà eu des problèmes de tendon liés à la prise d'antibiotiques de la classe des quinolones
- vous avez eu des problèmes de rythme cardiaque ou de fréquence cardiaque, ou encore de faibles taux de potassium
- vous avez une affection qui entraîne de la faiblesse musculaire (myasthénie grave)
- vous avez des symptômes de faiblesse musculaire, y compris de la difficulté à respirer (p. ex. essoufflement)
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de débiter une grossesse
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter La lévofloxacine peut être transmise au bébé par le lait maternel. Consultez votre médecin pour savoir comment nourrir votre bébé pendant votre traitement par LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE.

Autres mises en garde à connaître :

Douleur, enflure ou inflammation des articulations

En cas de douleur, d'enflure ou d'inflammation autour de vos articulations, cessez immédiatement d'utiliser LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE. LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE a été associé à des tendinites et à des ruptures de tendons, lesquelles peuvent nécessiter une intervention chirurgicale. Ces problèmes peuvent survenir pendant un traitement par LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE ou plusieurs mois après l'arrêt de ce traitement. Si vous présentez des symptômes de tendinite ou de rupture d'un tendon, reposez-vous et évitez les activités intenses jusqu'à ce que vous ayez parlé à votre professionnel de la santé. Le risque d'effets sur les tendons est accru si vous avez plus de 60 ans, si vous prenez des corticostéroïdes, si vous avez subi une greffe de rein, de cœur ou de poumon ou si vous avez tout problème lié aux articulations (polyarthrite rhumatoïde).

Anévrisme aortique et dissection aortique

Les quinolones, ce qui comprend LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE, ont été associées à

une hypertrophie ou un « gonflement » de la paroi d'un gros vaisseau sanguin (anévrisme aortique ou anévrisme périphérique d'un gros vaisseau) et à une dissection de l'aorte (déchirure de la paroi de l'aorte). La déchirure d'un vaisseau sanguin est plus fréquente chez les personnes qui prennent également des corticostéroïdes. Le risque que ces problèmes surviennent est plus élevé si :

- vous êtes âgé
- vous ou un membre de votre famille avez déjà présenté une maladie anévrismale
- vous êtes atteint d'un anévrisme aortique ou d'une dissection de l'aorte
- vous avez une régurgitation/insuffisance de l'une des valvules cardiaques
- vous présentez l'une des affections suivantes : syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes, syndrome de Behçet, syndrome de Turner, polyarthrite rhumatoïde ou syndrome de Sjögren.
- votre tension artérielle est élevée ou vous faites de l'athérosclérose

Si vous ressentez une douleur sévère et soudaine à l'abdomen, à la poitrine ou au dos, une sensation pulsatile dans l'abdomen, des étourdissements ou une perte de connaissance, une difficulté soudaine à respirer ou une accélération subite de vos battements cardiaques, ou si vos jambes ou votre tronc sont enflés, consultez immédiatement un médecin.

Variation de la quantité de sucre dans le sang

Des médicaments comme LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE peuvent faire augmenter ou diminuer la quantité de sucre dans le sang (glycémie) des patients diabétiques. Des cas graves d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) ayant causé un coma ou la mort se sont déjà produits chez des personnes recevant des médicaments comme LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE. Si vous êtes diabétique, vérifiez souvent votre glycémie pendant que vous prenez LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE. Des réactions hypoglycémiques et hyperglycémiques (baisse ou hausse du taux de sucre dans le sang, respectivement) ont également été signalées chez des patients non-diabétiques.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE peut causer une sensation de tête légère ou des étourdissements. Attendez de voir comment vous réagissez à LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE avant d'entreprendre des activités qui pourraient exiger de la coordination ou de la vigilance.

Sensibilité à la lumière

Une sensibilité au soleil (photosensibilité) peut survenir chez certains patients prenant des quinolones, à la suite d'une exposition à la lumière du soleil ou à une lumière ultraviolette (UV) artificielle (p. ex. lits de bronzage). Vous devez éviter l'exposition au soleil ou à la lumière ultraviolette artificielle pendant que vous prenez LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE. Si vous êtes dehors au soleil, utilisez un écran solaire et portez des vêtements protecteurs. Si une photosensibilité se développe, contactez votre médecin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 %

INJECTABLE :

- Agents antidiabétiques
- Digoxine utilisée pour traiter des maladies cardiaques
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour soulager la douleur, réduire l'inflammation ou faire baisser la fièvre
- Probénécide[¶] utilisé pour traiter la goutte
- Cimétidine utilisée pour traiter les brûlures d'estomac et les ulcères d'estomac
- Théophylline utilisée pour traiter l'asthme et d'autres maladies pulmonaires
- Warfarine utilisée pour prévenir les caillots de sang (anticoagulant ou médicament qui éclaircit le sang)
- Certains médicaments comme l'érythromycine, la clarithromycine, la quinidine, le procainamide, l'amiodarone, le sotalol, le cisapride[¶], les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques et d'autres peuvent augmenter le risque d'anomalie des pulsations cardiaques s'ils sont pris avec LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE. Ne prenez aucun de ces médicaments en même temps que LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE à moins que votre médecin ne vous donne son aval.
- De nombreux antiacides et suppléments en multivitamines/minéraux contenant du calcium, du magnésium, de l'aluminium, du fer, du zinc ou du sucralfate peuvent empêcher LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE d'agir correctement. Vous devez prendre LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE soit deux heures avant, soit deux heures après la prise de ces produits.
- LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE pourrait fausser les résultats des tests de dépistage de la tuberculose et des tests urinaires de dépistage des opiacés. Informez votre professionnel de la santé que vous recevez un traitement par LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE si l'on vous fait passer des tests de dépistage de la tuberculose ou des tests urinaires de dépistage des opiacés.

[¶] Ce produit n'est plus commercialisé au Canada.

Comment prendre LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE :

- Les médicaments antibactériens comme LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE sont utilisés pour traiter les infections bactériennes seulement. 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 utiliser LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE exactement selon les instructions. Communiquez avec votre médecin si votre infection s'aggrave pendant votre traitement par LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE.
- L'utilisation abusive ou inappropriée de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par le médicament (résistance). Cela signifie que LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE pourrait ne pas fonctionner pour vous lors d'une utilisation ultérieure.
- Buvez beaucoup de liquides pendant votre traitement par LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE. Il est important que vous restiez hydraté pendant votre traitement par LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE.

Dose habituelle pour adultes :

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE doit être administré par voie intraveineuse par votre fournisseur de soins de santé.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Ne prenez pas plus que la dose prescrite de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE, même si vous avez oublié une dose. Vous ne devez pas prendre une double dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir :

- Douleurs abdominales
- Constipation
- Difficultés à dormir
- Étourdissements
- Flatulence
- Céphalées
- Nausées
- Cauchemars
- Éruption cutanée
- Vaginite chez les femmes
- Vomissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation de l'intestin) : les symptômes comprennent une diarrhée sévère (selles liquides ou sanguinolentes), de la fièvre et une douleur ou une sensibilité abdominale. Si vous prenez actuellement ou avez récemment pris des antibiotiques et présentez une diarrhée, communiquez avec votre médecin même si la diarrhée est relativement légère.			✓
Anévrisme de l'aorte (gonflement anormal de la paroi d'un gros vaisseau sanguin appelé aorte)/d'une dissection de l'aorte (déchirure de la paroi de l'aorte) : étourdissements, perte de connaissance, sensation pulsatile dans l'abdomen, douleur sévère et soudaine à l'abdomen, à la poitrine ou au dos.			✓
Palpitations cardiaques (pulsations rapides) ou évanouissements			✓
Douleur, gonflement ou rupture de tendon			✓
Aggravation de la faiblesse musculaire ou des problèmes respiratoires			✓
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, difficulté à respirer ou à avaler, gonflement du visage, de la langue ou de la gorge			✓
Neuropathie (problèmes aux nerfs) : douleur, sensation de brûlure, fourmillements, engourdissements, faiblesse			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Si vous êtes diabétique et que vous faites une réaction hypoglycémique			✓
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : soif, besoin fréquent d'uriner, faim, nausées et étourdissements, battements de cœur rapides, fourmillements, tremblements, nervosité, transpiration, manque d'énergie		✓	
Hyperglycémie : (taux élevé de sucre dans le sang) : soif accrue, besoin fréquent d'uriner, peau sèche, maux de tête, vue brouillée et fatigue		✓	
Problèmes hépatiques : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la région de l'estomac, nausées ou vomissements, urine anormalement foncée, fatigue inhabituelle, perte d'appétit inexplicée			✓
Problèmes de santé mentale : anxiété, confusion, dépression, sentiment d'agitation, nervosité ou agitation, pensées ou comportements suicidaires, hallucinations, incapacité de penser clairement ou de porter attention, perte de mémoire, paranoïa ou perte de contact avec la réalité		✓	
Problèmes neurologiques : crises d'épilepsie (convulsions), tremblements			✓
Encéphalopathie (élévation de la pression à l'intérieur du crâne) : vision double ou vision trouble, maux de tête, nausées		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou

d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE doit être conservé entre 15 et 30 °C et peut aussi être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

Une brève exposition à une température atteignant 40 °C n'altère pas le produit. Éviter la chaleur excessive et protéger du gel et de la lumière. Conserver dans son suremballage protecteur et utiliser immédiatement une fois sorti du suremballage.

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

Pour en savoir davantage au sujet de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ; le site Web du fabricant < <https://www.hikma.com>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-656-0793.

Le présent dépliant a été rédigé par Hikma Canada Limited.

Date de dernière révision : 4 avril 2023