MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ACT LEVOFLOXACIN

Lévofloxacine (sous forme de lévofloxacine semi-hydratée)

Comprimés à 250 mg, 500 mg et 750 mg

Agent antibactérien

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

Date de révision :
Le 4 octobre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 285880

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 5
EFFETS INDÉSIRABLES 13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 21
SURDOSAGE 24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 24
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 29
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 30

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 47
MICROBIOLOGIE 53
TOXICOLOGIE 59
RÉFÉRENCES 68

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE PRODUIT DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER 71

Pr ACT LEVOFLOXACIN
Comprimés de lévofloxacine
250 mg, 500 mg et 750 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimés / 250 mg, 500 mg et 750 mg	Aucun *Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section* **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.**

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ACT LEVOFLOXACIN (lévofloxacine) en comprimés est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections bactériennes suivantes, causées par des souches sensibles des micro-organismes cités.

Infections des voies respiratoires supérieures
Sinusite aiguë (légère à modérée) causée par *Streptococcus pneumoniæ, Hæmophilus influenzæ* ou *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

« Réserver l'emploi d'ACT LEVOFLOXACIN aux milieux dans lesquels aucune autre option thérapeutique n'existe et dans les cas cliniques répondant 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 pneumoniæ, Hæmophilus influenzæ, Hæmophilus parainfluenzæ* ou *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

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

[1] Canadian Clinical Practice Guidelines for Acute and Chronic Rhinosinusitis. Desrosiers et al. ***Allergy, Asthma and Clinical Immunology***, 2011, 7:2

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

Pneumonie nosocomiale causée par : *Staphylococcus aureus* méthicillino-sensible, *Pseudomonas æruginosa, Serratia marcescens, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniæ, Hæmophilus influenzæ* ou *Streptococcus pneumoniæ*. Un traitement adjuvant devrait être entrepris selon le tableau clinique. Dans les cas où l'on a documenté ou l'on soupçonne la présence de *Pseudomonas æruginosa*, il est recommandé d'administrer un traitement d'association comportant une bêtalactamine qui agit contre *Pseudomonas*.

ACT LEVOFLOXACIN n'est pas indiqué contre la bronchite chronique.

Il ne faut pas prescrire ACT LEVOFLOXACIN aux patients présentant des exacerbations bactériennes aiguës de la maladie pulmonaire obstructive chronique (soit les patients ayant une maladie pulmonaire obstructive chronique sans facteurs de risque sous-jacents[2]).

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 fæcalis, Staphylococcus aureus* méthicillino-sensible, *Streptococcus pyogenes, Proteus mirabilis* ou *Streptococcus agalactiæ.*

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

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

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

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

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

[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*

Dans les cas de cystite bactérienne aiguë non compliquée, réserver l'emploi d'ACT LEVOFLOXACIN aux circonstances dans lesquelles aucune autre option thérapeutique n'existe. Effectuer une culture urinaire avant d'amorcer le traitement afin de confirmer la sensibilité à la lévofloxacine.

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

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

Gériatrie (≥ 65 ans) :

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

Usage pédiatrique (< 18 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

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

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- La lévofloxacine a été associée chez certains patients à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**).

- Des réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques graves ont été signalées chez des sujets qui recevaient des quinolones, y compris la lévofloxacine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire**).
- Des crises convulsives peuvent être associées au traitement par des quinolones. ACT LEVOFLOXACIN doit être utilisé avec prudence en présence d'un trouble du SNC, confirmé ou soupçonné, prédisposant aux convulsions ou susceptible d'abaisser le seuil épileptogène (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique**).
- Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il faut éviter d'administrer de la lévofloxacine aux patients ayant des antécédents connus de myasthénie grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculosquelettique**).
- Les fluoroquinolones, y compris ACT LEVOFLOXACIN, ont été associées à des effets invalidants et potentiellement prolongés qui, à ce jour, comprennent entre autres, c'est-à-dire sans s'y limiter, les manifestations suivantes : tendinite, rupture tendineuse, neuropathie périphérique et effets neuropsychiatriques.

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

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

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

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

Maladies transmises sexuellement
La lévofloxacine n'est pas indiquée dans le traitement de la syphilis ni de la gonorrhée. La lévofloxacine n'est pas efficace dans le traitement de la syphilis. Les antibiotiques administrés à fortes doses pendant de courtes durées pour traiter la gonorrhée peuvent masquer ou retarder les symptômes de la syphilis durant la phase d'incubation. Toutes les personnes qui ont contracté une gonorrhée devraient subir un examen sérologique de dépistage de la syphilis lors du diagnostic. Les patients traités par des antibiotiques qui ont peu ou pas d'activité contre *Treponema pallidum* doivent subir un autre dépistage sérologique de la syphilis après 3 mois.

Cardiovasculaire

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

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

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

Il faut conseiller aux patients de consulter sans tarder un médecin au service des urgences s'ils présentent une douleur abdominale, thoracique ou dorsale grave et soudaine.

Endocrinien/métabolisme
Perturbations de la glycémie
Les fluoroquinolones, dont ACT LEVOFLOXACIN, ont été associées à des perturbations de la glycémie, notamment à une hyperglycémie et à une hypoglycémie symptomatiques, généralement chez des patients diabétiques qui recevaient un traitement en concomitance par un hypoglycémiant oral (p. ex. glyburide) ou de l'insuline. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée chez ces patients. DE GRAVES CAS D'HYPOGLYCÉMIE AYANT ENTRAÎNÉ LE COMA OU LA MORT ONT ÉTÉ SIGNALÉS. En cas de réaction hypoglycémique, interrompre immédiatement l'administration et amorcer un traitement approprié.

Des perturbations glycémiques, notamment une hyperglycémie et une hypoglycémie symptomatiques, ont été rapportées lors de la prise de quinolones, y compris la lévofloxacine. Chez des patients traités par la lévofloxacine, certains de ces cas ont été graves. Les perturbations glycémiques se sont produites en général chez des sujets diabétiques qui prenaient des quinolones en même temps qu'un traitement par un agent hypoglycémiant oral (p. ex. glyburide/glibenclamide) et/ou par l'insuline. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée chez ces patients. En

cas de réaction hypoglycémique chez un sujet traité par la lévofloxacine, retirer immédiatement la lévofloxacine et instaurer le traitement approprié. Des cas graves d'hypoglycémie et d'hyperglycémie sont également survenus chez des patients n'ayant pas d'antécédents de diabète (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Antidiabétiques)**.

Des cas de coma hypoglycémique, entraînant parfois la mort, ont été associés à l'utilisation de la lévofloxacine chez des patients diabétiques. Tous les cas de coma hypoglycémique étaient liés à de multiples facteurs de confusion; une relation temporelle avec l'emploi de lévofloxacine a été établie (dans la plupart des cas, le début de l'altération du niveau de conscience est survenu dans les 3 jours). La prudence est de mise lorsqu'on utilise la lévofloxacine chez des patients diabétiques qui prennent en concomitance un agent hypoglycémiant oral et/ou de l'insuline, en particulier s'il s'agit de personnes âgées ou atteintes d'insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Antidiabétiques**).

Gastro-intestinal

Diarrhées associées à *Clostridium difficile*

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

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

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

Hépatique

On a rapporté de très rares cas d'hépatotoxicité grave (incluant l'hépatite aiguë et des cas mortels) en période de postcommercialisation chez les patients traités par la lévofloxacine. On n'a observé aucun cas d'hépatotoxicité grave associée au médicament au cours des études cliniques portant sur plus de 7 000 patients. Les cas d'hépatotoxicité grave sont généralement survenus dans les 14 jours suivant l'instauration du traitement, et dans les six jours pour la plupart. La majorité d'entre eux n'étaient pas associés à une hypersensibilité. La majorité des cas d'hépatotoxicité mortelle sont

survenus chez des patients de 65 ans ou plus et la plupart d'entre eux n'ont pas été associés à une hypersensibilité. Si des signes et des symptômes d'hépatite apparaissent chez un patient, le traitement par la lévofloxacine doit être immédiatement interrompu (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

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

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

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

Musculosquelettique

Tendinite

On a signalé des ruptures tendineuses de l'épaule, de la main et des tendons d'Achille nécessitant une réparation chirurgicale ou entraînant une incapacité prolongée chez des patients qui recevaient des quinolones, y compris la lévofloxacine. En cas de douleur, d'inflammation ou de rupture tendineuse, il faut mettre fin au traitement par la lévofloxacine et demander au patient de se reposer et de ne pas faire d'effort jusqu'à ce que le diagnostic de tendinite ou de rupture d'un tendon ait été écarté de manière certaine. Le risque de développer une tendinite ou une rupture de tendon liée à la prise d'une fluoroquinolone est encore accru chez les patients âgés (plus de 60 ans habituellement), chez les patients prenant des corticostéroïdes et chez les patients ayant subi une greffe de rein, de cœur ou de poumon. Parmi d'autres facteurs pouvant

accroître de manière indépendante le risque de rupture d'un tendon, en plus de l'âge et de l'utilisation de corticostéroïdes, on compte l'activité physique intense, l'insuffisance rénale et des antécédents de troubles de tendons, telle la polyarthrite rhumatoïde. Des cas de tendinite et de rupture tendineuse ont également été signalés chez des patients qui prenaient des fluoroquinolones et qui ne présentaient pas les facteurs de risque mentionnés ci-dessus. La rupture d'un tendon peut se produire durant le traitement ou à l'issue de celui-ci; on a signalé des cas plusieurs mois après la fin du traitement. En cas de douleur, de gonflement, d'inflammation ou de rupture d'un tendon, il faut mettre fin au traitement par la lévofloxacine. Il faut conseiller au patient de se reposer dès l'apparition du premier signe de tendinite ou de rupture tendineuse et de communiquer avec son fournisseur de soins de santé pour discuter du passage à un antimicrobien qui ne soit pas une quinolone (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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

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

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

Neuropathie périphérique
De rares cas de polyneuropathie axonale sensitive ou sensitivomotrice atteignant les petits et/ou grands axones et entraînant des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou de la faiblesse ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones, y compris la lévofloxacine. Ces

symptômes peuvent survenir peu après l'instauration du traitement et peuvent être 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.

Système nerveux central

Effets indésirables psychiatriques
Les fluoroquinolones, dont ACT LEVOFLOXACIN, ont été associées à une augmentation du risque de réactions psychiatriques indésirables telles que psychose toxiques, hallucinations ou paranoïa, dépression ou idées suicidaires, anxiété, agitation, énervement, nervosité, confusion, délire, désorientation ou troubles de l'attention, insomnie ou cauchemars et troubles de la mémoire. Des cas de tentative de suicide ou de suicide accompli ont été signalés, en particulier chez des patients qui avaient des antécédents médicaux de dépression ou des facteurs de risque sous-jacents de dépression. Ces réactions peuvent survenir dès après la première dose. Si une telle réaction se produit chez un patient sous ACT LEVOFLOXACIN, interrompre immédiatement l'administration du traitement et prendre des mesures appropriées.

Effets indésirables sur le système nerveux central
Les fluoroquinolones, dont ACT LEVOFLOXACIN, ont été associées à une augmentation du risque de crise épileptique (convulsions), à une augmentation de la pression intracrânienne (y compris le syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne), à des tremblements et à une sensation de tête légère. Comme dans le cas des autres fluoroquinolones, ACT LEVOFLOXACIN doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'un trouble connu du système nerveux central (SNC) susceptible de les prédisposer aux crises épileptiques ou d'abaisser le seuil épileptogène (p. ex. artériosclérose cérébrale grave, épilepsie), ou en présence d'autres facteurs de risque pouvant les prédisposer aux crises épileptiques ou abaisser le seuil épileptogène (p. ex. certains médicaments, dysfonctionnement rénal). Si une telle réaction se produit chez un patient sous ACT LEVOFLOXACIN, interrompre immédiatement l'administration du traitement et prendre des mesures appropriées.

Ophtalmologie

Troubles visuels
En présence d'un trouble de la vue lié à l'emploi d'ACT LEVOFLOXACIN, il faut consulter un spécialiste de la fonction oculaire.

Rénal
L'innocuité et l'efficacité de la lévofloxacine chez les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine ≤ 80 mL/min) n'ont pas été étudiées. La lévofloxacine étant excrétée essentiellement par les reins, le risque de réactions toxiques à ce médicament pourrait être plus élevé en présence d'une dysfonction rénale. Les effets potentiels de la lévofloxacine associés aux taux sériques/tissulaires accrus qui sont possibles chez les insuffisants rénaux, comme l'effet sur l'intervalle QTc, n'ont pas

été étudiés. Il faudra peut-être ajuster le schéma posologique pour éviter l'accumulation de lévofloxacine résultant d'une réduction de la clairance du médicament. Il convient de procéder à une surveillance clinique étroite et aux examens de laboratoire appropriés avant et durant le traitement en raison de la possibilité d'une élimination réduite de la lévofloxacine. Chez les patients âgés qui sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale réduite, il faut sélectionner la dose avec prudence et il pourrait être utile de surveiller la fonction rénale. Chez les insuffisants rénaux, administrer la lévofloxacine avec prudence (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustements posologiques,** Dysfonction rénale et ***Monographie de produit, PARTIE II :*** **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Facteurs influençant la pharmacocinétique,** Populations particulières, **Insuffisance rénale**).

Peau

Phototoxicité

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

Sensibilité/Résistance

Émergence de bactéries résistantes au médicament :

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

Populations particulières

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

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

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

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

autres que des fluoroquinolones pendant approximativement 10 jours également (voir **EFFETS INDÉSIRABLES).**

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

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

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

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

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

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

Des effets indésirables graves et autrement importants sont discutés plus en détail dans d'autres

sections (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

Les données rapportées ci-dessous résultent de l'exposition à la lévofloxacine de 7 537 patients répartis dans 29 études cliniques regroupées de phase III. La population étudiée avait un âge moyen de 49,6 ans (74,2 % des patients avaient moins de 65 ans), 50,1 % étaient des hommes, 71,0 % étaient caucasiens et18,8 % étaient noirs. Les patients étaient traités avec la lévofloxacine pour une large variété de maladies infectieuses (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).** La durée de traitement était habituellement de 3 à 14 jours, le nombre moyen de jours de traitement était de 9,6 et le nombre moyen de doses était de 10,2. Les patients recevaient la lévofloxacine à la dose de 750 mg une fois par jour ou de 250 mg une fois par jour, ou encore à la dose de 500 mg une ou deux fois par jour. L'incidence globale, le type et la répartition des effets indésirables étaient similaires chez tous les patients traités par la lévofloxacine, que ce soit aux doses quotidiennes de 750 mg, 250 mg ou 500 mg ou à la dose biquotidienne de 500 mg.

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

Tableau 1.1 : Effets indésirables courants (≥ 1%) rapportés dans les essais cliniques avec la lévofloxacine

Classe de systèmes/organes	Effet indésirable	% (N = 7537)
Infections et infestations	Candidose	1
Affections psychiatriques	Insomnie	4[a]
Affections du système nerveux	Céphalées Étourdissements	6 3
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	1
Affections gastro-intestinales	Nausées Diarrhée Constipation Douleur abdominale Vomissements Dyspepsie	7 5 3 2 2 2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée Réaction au site d'injection Prurit	2 1 1

Affections des organes de reproduction et du sein	Vaginite	1[b]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème Douleur thoracique	1 1
[a]N = 7274 [b]N = 3758 (femmes)		

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

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

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

Classe de systèmes/organes	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, thrombopénie, granulocytopénie
Affections cardiaques	Arrêt cardiaque, palpitations, tachycardie ventriculaire, arythmie ventriculaire
Affections gastro-intestinales	Gastrite, stomatite, pancréatite, œsophagite, gastro-entérite, glossite, colite pseudomembraneuse/*C. difficile*
Affections hépatobiliaires	Anomalies de la fonction hépatique, élévation du taux des enzymes hépatiques, élévation du taux des phosphatases alcalines
Affections du système immunitaire	Réaction allergique
Infections et infestations	Candidose génitale
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie, hypoglycémie, hyperkaliémie
Affections musculosquelettiques et du tissue conjonctif	Tendinite, arthralgie, myalgie, douleurs osseuses
Affections du système nerveux	Tremblements, convulsions, paresthésies, vertiges, hypertonie, hyperkinésies, anomalies de la marche, somnolence[a], syncopes
Affections psychiatriques	Anxiété, agitation, confusion, dépression, hallucinations, cauchemars[a], troubles du sommeil[a], anorexie, activité onirique anormale[a]
Affections du rein 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
Affections 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 maculopapuleuse.

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

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

Observations hématologiques et biologiques anormales

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

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

Données chez l'enfant

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

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

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

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

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

Tableau 1.3 : Déclarations d'effets indésirables médicamenteux après commercialisation

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable
Affections hématologiques et lymphatiques	Pancytopénie, anémie aplasique, leucopénie, anémie hémolytique, éosinophilie, thrombopénie incluant le purpura thrombocytopénique thrombotique, agranulocytose
Affections cardiaques	Cas isolés de torsades de pointes, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie
Affections 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, éruptions cutanées
Affections hépatobiliaires	Insuffisance hépatique (cas mortels inclus), hépatite, ictère, nécrose hépatique
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité, parfois mortelles, incluant réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, choc anaphylactique, œdème angioneurotique, maladie sérique
Investigations	Allongement du temps de prothrombine, augmentation du rapport normalisé international (RNI), augmentation des enzymes musculaires (CPK)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Rupture tendineuse, lésions musculaires (y compris rupture), rhabdomyolyse, myosite, myalgie
Affections du système nerveux	Anosmie, agueusie, parosmie, dysgueusie, neuropathie périphérique (peut être irréversible), cas isolés d'encéphalopathie, anomalies à l'EEG, dysphonie, myasthénie grave aggravée, amnésie, syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne
Affections psychiatriques	Psychose, paranoïa, cas isolés de tentative de suicide et d'idées suicidaires
Affections du rein 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
Affections vasculaires	Vasodilatation, vascularite, coagulation intravasculaire disséminée

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La lévofloxacine est peu métabolisée chez l'être humain et elle est éliminée principalement sous forme inchangée dans l'urine. Le cytochrome P_{450} n'est pas impliqué dans le métabolisme de la lévofloxacine et, par conséquent, ce dernier n'est pas affecté par la lévofloxacine. Il est peu probable que la lévofloxacine exerce un effet sur la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par ces isoenzymes. Une perturbation de la glycémie a été signalée chez certains patients traités en concomitance par la lévofloxacine et un agent antidiabétique. Une surveillance étroite de la glycémie est donc recommandée en cas de coadministration de ces agents et de la lévofloxacine. Comme avec toutes les autres quinolones, le fer et les antiacides réduisent fortement la biodisponibilité de la lévofloxacine.

Interactions médicament-médicament

Tableau 1.4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
Antiacides, sucralfate, cations métalliques, multivitamines	T	**Comprimés :** Comme la lévofloxacine est un agent chélateur pour les cations multivalents, la prise de comprimés de lévofloxacine avec des antiacides contenant du calcium, du magnésium ou de l'aluminium, ou avec du sucralfate, des cations métalliques (p. ex. fer), des préparations multivitaminiques contenant du zinc ou des produits contenant l'un de ces composants, peut entraver l'absorption de la lévofloxacine par le tractus gastro-intestinal, donnant lieu à une baisse des taux systémiques à des niveaux nettement inférieurs au taux désiré.	Ces agents doivent être pris au moins deux heures avant ou deux heures après la prise des comprimés de lévofloxacine.
Antidiabétiques	C	Des perturbations glycémiques, notamment une hyperglycémie et une hypoglycémie, ont été signalées chez des patients traités à la fois par la lévofloxacine et un médicament antidiabétique. Certains de ces cas ont été graves.	On recommande donc de surveiller attentivement la glycémie lorsque la lévofloxacine et ces médicaments sont coadministrés.
Cyclosporine	EC	On n'a décelé aucun effet significatif de la lévofloxacine sur le pic plasmatique, l'ASC ou les autres paramètres pharmacocinétiques de la cyclosporine au cours d'une étude clinique portant sur des volontaires en bonne santé. Toutefois, la coadministration de cyclosporine et de certaines autres quinolones a donné lieu à une hausse de la concentration sérique de cyclosporine dans la population de patients. La C_{max} et la k_e ont été légèrement réduites et les valeurs de t_{max} et de $t_{½}$ légèrement augmentées en présence de cyclosporine, comparativement aux valeurs obtenues en l'absence de médicament concomitant, selon d'autres études. Les différences ne sont toutefois pas cliniquement significatives.	L'administration concomitante de lévofloxacine et de cyclosporine ne nécessite aucun ajustement posologique.

Tableau 1.4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
Digoxine	EC	Lors d'une étude clinique chez des volontaires en bonne santé, la lévofloxacine n'a pas eu d'effet significatif sur la concentration plasmatique maximale, l'ASC ou les autres paramètres pharmacocinétiques de la digoxine. L'absorption et le devenir de la lévofloxacine ont été semblables en la présence et en l'absence de digoxine.	L'administration concomitante de lévofloxacine et de digoxine ne nécessite aucun ajustement posologique.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	T	Bien que cela n'ait pas été observé lors d'essais cliniques sur la lévofloxacine, certaines quinolones auraient une activité proconvulsivante qui se trouverait exacerbée par la coadministration d'AINS.	L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien et d'une quinolone, y compris la lévofloxacine, peut accroître le risque de stimulation du SNC et de crises convulsives (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique** et ***Monographie de produit, PARTIE II :* PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie animale**).
Probénécide et cimétidine	EC	On n'a observé aucun effet significatif du probénécide ou de la cimétidine sur la vitesse ou le degré d'absorption de la lévofloxacine dans une étude effectuée chez des volontaires sains. Comparativement à la lévofloxacine seule, l'association lévofloxacine-probénécide ou lévofloxacine-cimétidine a augmenté l'ASC et la demi-vie de la lévofloxacine de 27 à 38 % et de 30 % respectivement et a réduit le rapport clairance/biodisponibilité (CL/F) ainsi que la clairance rénale (Cl_r) de 21 à 35 %.	Ces différences étaient statistiquement significatives mais pas assez importantes pour justifier un ajustement posologique de la lévofloxacine lorsqu'elle est administrée en concomitance avec le probénécide ou la cimétidine.

Tableau 1.4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
Théophylline	EC/T	Au cours d'une étude clinique regroupant 14 volontaires en bonne santé, on n'a décelé aucun effet important de la lévofloxacine sur la concentration plasmatique, l'ASC ou les autres paramètres pharmacocinétiques de la théophylline. Parallèlement, la théophylline n'a exercé aucun effet apparent sur l'absorption et le devenir de la lévofloxacine. Toutefois, l'administration concomitante d'autres quinolones et de théophylline a prolongé l'élimination et a augmenté le taux sérique de théophylline, augmentant ainsi le risque de réactions indésirables liées à la théophylline.	Il convient donc de surveiller de près le taux de théophylline et d'en modifier la dose, s'il y a lieu, si ce médicament est administré conjointement avec la lévofloxacine. Des réactions indésirables, y compris des convulsions, peuvent survenir, avec ou sans élévation du taux sérique de théophylline (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique**).
Warfarine	T	Certaines quinolones, y compris la lévofloxacine, peuvent potentialiser les effets de la warfarine (anticoagulant oral) et de ses dérivés.	Le temps de prothrombine, le rapport international normalisé (RIN) et les autres paramètres de coagulation doivent être contrôlés attentivement lorsque ces produits sont administrés en concomitance, et tout particulièrement chez les patients âgés.
Zidovudine	EC	L'absorption et la pharmacocinétique de la lévofloxacine chez des sujets infectés par le VIH ont été semblables avec ou sans zidovudine. L'effet de la lévofloxacine sur la pharmacocinétique de la zidovudine n'a pas été évalué.	L'administration concomitante de lévofloxacine et de zidovudine ne semble nécessiter aucun ajustement posologique.

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

Interactions médicament-aliment

On peut prendre ACT LEVOFLOXACIN avec ou sans aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le schéma posologique d'ACT LEVOFLOXACIN en comprimés pour les patients ayant une

fonction rénale normale (Cl_{Cr} > 80 mL/min) est décrit au tableau posologique suivant. Dans le cas des patients présentant une fonction rénale anormale (Cl_{Cr} ≤ 80 mL/min), se reporter à la sous-section Dysfonction rénale.

Posologie recommandée et modification posologique

Fonction rénale normale

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

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

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

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

‡ L'efficacité de ce choix de schéma posologique a été documentée pour les infections causées par *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniæ* et *Proteus mirabilis.* L'efficacité de ce schéma posologique n'a pas été démontrée pour les infections causées par *Enterococcus fæcalis, Enterobacter cloacæ* ou *Pseudomonas æruginosa.*

Dysfonction rénale

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

Les ajustements posologiques recommandés en présence d'une insuffisance rénale reposent sur les données recueillies à partir d'une étude clinique sur l'innocuité et la pharmacocinétique chez des insuffisants rénaux traités avec une dose orale unique de 500 mg de lévofloxacine. On ne dispose

d'aucune expérience clinique parmi cette population de patients pour la dose de 250 mg ou de 750 mg. La modélisation pharmacocinétique a été utilisée pour déterminer un schéma posologique recommandé qui fournirait des expositions au médicament qui soient équivalentes à celles pour lesquelles l'efficacité clinique a été démontrée. Les effets possibles de la lévofloxacine en présence de taux sériques/tissulaires accrus chez les insuffisants rénaux, comme l'effet sur l'intervalle QTc, n'ont pas été étudiés.

Fonction rénale	Dose initiale	Dose subséquente
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} 50 à 80 mL/min	Aucun ajustement posologique requis	
Cl_{Cr} 20 à 49 mL/min	500 mg	250 mg q24h
Cl_{Cr} 10 à 19 mL/min	500 mg	250 mg q48h
Hémodialyse	500 mg	250 mg q48h
DPCA	500 mg	250 mg q48h
Infections urinaires compliquées / pyélonéphrite aiguë		
$Cl_{Cr} \geq$ 20 mL/min	Aucun ajustement posologique requis	
Cl_{Cr} 10 à 19 mL/min	250 mg	250 mg q48h
Infections de la peau et des annexes cutanées compliquées/pneumonie nosocomiale/pneumonie extra-hospitalière/exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne/sinusite aiguë/infections urinaires compliquées/pyélonéphrite aiguë		
Cl_{Cr} 50 à 80 mL/min	Aucun ajustement posologique requis	
Cl_{Cr} 20 à 49 mL/min	750 mg	750 mg q48h
Cl_{Cr} 10 à 19 mL/min	750 mg	500 mg q48h
Hémodialyse	750 mg	500 mg q48h
DPCA	750 mg	500 mg q48h
Infections urinaires non compliquées	Aucun ajustement posologique requis	

Cl_{Cr} = clairance de la créatinine
DPCA = dialyse péritonéale continue ambulatoire

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

$$Hommes : Clairance\ de\ la\ créatinine\ (\frac{mL}{min}) = \frac{Poids(kg)\times(140 - âge)\times 1{,}2}{Créatinine\ sérique\ (\frac{\mu mol}{L})}$$

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

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

Dose oubliée

Il ne faut pas prendre une dose supérieure à celle prescrite d'ACT LEVOFLOXACIN, même après avoir oublié une dose.

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

SURDOSAGE

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

La lévofloxacine possède un faible potentiel de toxicité aiguë. Après avoir reçu une dose unique élevée de la 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 s'est produite à des posologies dépassant 1 500 mg/kg par voie orale et 250 mg/kg par voie intraveineuse.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action
La lévofloxacine est un antibactérien de synthèse à large spectre qui s'administre par voie orale.

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

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

Pharmacodynamie

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

Pharmacocinétique
Les paramètres pharmacocinétiques moyens (± ÉT) de la lévofloxacine, en dose unique ou à l'état d'équilibre, après administration orale (p.o.) ou intraveineuse (i.v.) sont résumés au tableau 1.5.

Tableau 1.5 : 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)	$t_{½}$ (h)	Cl_r (mL/min)
Dose unique								
250 mg p.o. [a]	15	2,8 ± 0,4	1,6 ± 1,0	27,2 ± 3,9	156 ± 20	ND	7,3 ± 0,9	142 ± 21
500 mg p.o. [a*]	23	5,1 ± 0,8	1,3 ± 0,6	47,9 ± 6,8	178 ± 28	ND	6,3 ± 0,6	103 ± 30
500 mg i.v. [a]	23	6,2 ± 1,0	1,0 ± 0,1	48,3 ± 5,4	175 ± 20	90 ± 11	6,4 ± 0,7	112 ± 25
750 mg p.o. [cc]	10	7,1 ± 1,4	1,9 ± 0,7	82,2 ± 14,3	157 ± 28	90 ± 14	7,7 ± 1,3	118 ± 28
750 mg i.v. [c]	4	7,99 ± 1,2 [b]	ND	74,4 ± 8,0	170 ± 19	97,0 ± 14,8	7,5 ± 1,9	ND
Dose multiple								
500 mg q24h p.o. [a]	10	5,7 ± 1,4	1,1 ± 0,4	47,5 ± 6,7 [x]	175 ± 25	102 ± 22	7,6 ± 1,6	116 ± 31
500 mg q24h i.v. [a]	10	6,4 ± 0,8	ND	54,6 ± 11.1 [x]	158 ± 29	91 ± 12	7,0 ± 0,8	99 ± 28
500 mg ou 250 mg q24h i.v., Patients présentant des infections bactériennes [d]	272	8,7 ± 4,0 [i]	ND	72,5 ± 51,2 [i,x]	154 ± 72	111 ± 58	ND	ND
750 mg q24h p.o. [cc]	10	8,6 ± 1,9	1,4 ± 0.5	90,7 ± 17,6	143 ± 29	100 ± 16	8,8 ± 1,5	116 ± 28
750 mg q24h i.v. [c]	4	7,92 ± 0,91 [b]	ND	72,5 ± 0,8 [x]	172 ± 2	111 ± 12	8,1 ± 2,1	ND
500 mg p.o. dose unique, 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 [g]	12	5,5 ± 1,0	1,5 ± 0,6	47,5 ± 9,8	182 ± 35	83 ± 18	6,0 ± 0,9	140 ± 33
Personnes âgées[h]	12	7,0 ± 1,6	1,4 ± 0,5	74,7 ± 23,3	121 ± 33	67 ± 19	7,6 ± 2,0	91 ± 29
500 mg p.o. dose unique, insuffisants rénaux :								
Cl_{Cr} 50-80 mL/min	3	7,5 ± 1,8	1,5 ± 0,5	95,6 ± 11,8	88 ± 10	ND	9,1 ± 0,9	57 ± 8
Cl_{Cr} 20-49 mL/min	8	7,1 ± 3,1	2,1 ± 1,3	182.1 ± 62.6	51 ± 19	ND	27 ± 10	26 ± 13
Cl_{Cr} <20 mL/min	6	8,2 ± 2,6	1,1 ± 1,0	263,5 ± 72,5	33 ± 8	ND	35 ± 5	13 ± 3
Hémodialyse	4	5,7 ± 1,0	2,8 ± 2,2	ND	ND	ND	76 ± 42	ND
DPCA	4	6,9 ± 2,3	1,4 ± 1,1	ND	ND	ND	51 ± 24	ND
750 mg i.v. dose unique et dose multiple, insuffisants rénaux :								
Dose unique- Cl_{Cr} 50-	8	13,3 ± 3,6	ND	128 ± 37	104 ± 25	62,7 ± 15,1	7,5 ± 1,5	ND

80 mL/min [k]								
Dose multiple q24h dose - Cl_{Cr} 50-80 mL/min [k]	8	14,3 ± 3,2	ND	145 ± 36	103 ± 20	64,2 ± 16,9	7,8 ± 2,0	ND

[a] hommes en bonne santé 18-53 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 32-46 ans;
[cc] hommes en bonne santé 19-51 ans;
[d] incluant 500 mg q48 h pour 8 sujets ayant une insuffisance rénale modérée (Cl_{Cr} 20-50 mL/min) et une infection des voies respiratoires ou une infection cutanée;
[e] hommes en bonne santé 22-75 ans;
[f] femmes en bonne santé 18-80 ans;
[g] jeunes hommes et femmes en bonne santé 18-36 ans;
[h] hommes et femmes âgés en bonne santé 66-80 ans;
[i] valeurs à doses normalisées (à 500 mg), estimées par modélisation pharmacocinétique des populations;
[j] $ASC_{0-\infty}$ à moins d'indication contraire;
[k] hommes et femmes 34-54 ans;
[x] $ASC_{0-24\ h}$;
[†] Biodisponibilité absolue; F = 0,99 ± 0,08 pour un comprimé de 500 mg et F = 0,99 ± 0,06 pour un comprimé de 750 mg;
ND = Non déterminé

Absorption :
Administration orale
La lévofloxacine est absorbée rapidement et presque complètement après administration orale. En règle générale, les pics plasmatiques sont atteints une à deux heures après l'ingestion. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg et d'un comprimé de 750 mg est d'environ 99 % dans les deux cas, ce qui démontre une absorption complète par voie orale. La pharmacocinétique de la lévofloxacine est linéaire et prévisible après l'administration orale de doses uniques et de doses multiples. 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 d'approximativement 14 %. Par conséquent, la lévofloxacine peut s'administrer sans tenir compte des aliments.

Distribution :
Le volume de distribution moyen de la lévofloxacine varie généralement de 74 à 112 litres après des doses uniques et des doses multiples de 500 mg ou de 750 mg, ce qui indique une distribution largement répandue 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 taux plasmatiques, variant d'environ 2,4 à 11,3 µg/g au cours des 24 heures suivant l'administration d'une dose orale unique de 500 mg.

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

Métabolisme :
La lévofloxacine est stéréochimiquement stable dans le plasma et l'urine et n'est pas biotransformée en son énantiomère, la D-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.

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

Populations et cas particuliers

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

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

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

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

Insuffisance hépatique : Aucune étude pharmacocinétique chez les sujets présentant une dysfonction hépatique n'a été effectuée. En raison du métabolisme limité de la 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 et intraveineuses chez des insuffisants rénaux (clairance de la créatinine ≤ 80 mL/min) sont présentés au tableau 1.5. La clairance de la lévofloxacine est réduite et la demi-vie d'élimination plasmatique est prolongée dans cette population de patients. Il faudra peut-être réduire la posologie chez ces sujets pour éviter l'accumulation de 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 insuffisants rénaux traités avec une dose orale unique de 500 mg de lévofloxacine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique**, Dysfonction rénale).

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

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques et présentation :
Les comprimés ACT LEVOFLOXACIN sont offerts sous les formes suivantes :

Comprimés de 250 mg : Comprimés roses, pelliculés, de forme ovale, biconvexes, portant la marque « LO 250 » d'un côté et « ⌔ » de l'autre côté.

Comprimés de 500 mg : Comprimés de couleur pêche, pelliculés, de forme ovale, biconvexes, portant la marque « LO 500 » d'un côté et « ⌔ » de l'autre côté.

Comprimés de 750 mg : Comprimés blancs à blanc cassé, pelliculés, de forme ovale, biconvexes, portant la marque « LO 750 » d'un côté et « ⌔ » de l'autre côté.

Composition
Chaque comprimé contient 250, 500 ou 750 mg de lévofloxacine (sous forme de lévofloxacine semi-hydratée) en tant qu'ingrédient actif et les ingrédients inactifs suivants : silice colloïdale anhydre, crospovidone, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline et stéarylfumarate de sodium.

Le revêtement des comprimés contient :
250 mg : bleu brillant F.C.F, rouge allura AC, jaune soleil F.C.F., oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

500 mg : oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

750 mg : polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

Conditionnement
Les comprimés ACT LEVOFLOXACIN sont offerts dans des flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de 50 comprimés pour les teneurs à 250 mg et à 750 mg et en flacons de PEHD de 100 comprimés pour la teneur à 500 mg..

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

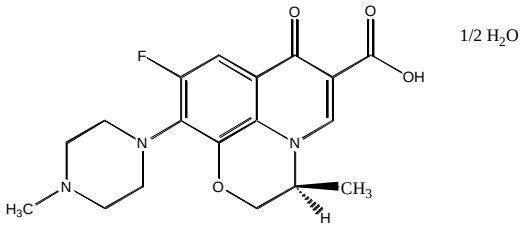
Nom propre : Lévofloxacine

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

Formule moléculaire : $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \bullet ½ H_2O$

Masse moléculaire : 370,37 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Solubilité : Librement soluble dans l'acide acétique; légèrement soluble dans l'eau, le méthanol et l'éthanol

Point de fusion : 228 °C - 230 °C (décomposition)

valeurs de pK_a : $pK_{a1} = 5,33$; $pK_{a2} = 8,07$

ESSAIS CLINIQUES

<u>Étude de biodisponibilité comparative</u>

Une étude croisée randomisée avec inversion de traitement visant à comparer la biodisponibilité d'un comprimé ACT LEVOFLOXACIN à 750 mg de lévofloxacine et d'un comprimé du produit canadien de référence, Levaquin™ (à 750 mg de lévofloxacine) a été menée auprès de 16 volontaires adultes en bonne santé des deux sexes, en conditions de jeûne. L'analyse statistique a

été effectuée sur les données de 12 sujets (sept femmes et cinq hommes). Un résumé des données sur la biodisponibilité est présenté dans le tableau ci-dessous.

Composé à analyser : lévofloxacine (1 × 750 mg) À partir de valeurs mesurées **Non corrigées pour l'activité** Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test[#]	Référence[†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	**Intervalle de confiance à 90%** *
ASC_T (ng•h/mL)	93664,98 94884,51 (16,29 %)	91241,04 91922,96 (13,90 %)	102,66	98,83 – 106,63
ASC_I (ng•h/mL)	95672,52 96798,31 (15,64 %)	93697,36 94422,80 (13,78 %)	102,11	98,52 – 105,83
C_{max} (ng/mL)	11409,52 11565,72 (23,14 %)	10783,97 10990,14 (19,62 %)	105,80	92,47 – 121,06
T_{max}[§] (h)	1,69 (54,30 %)	1,78 (51,19 %)		
$T_{½}$[§] (h)	6,32 (15,54 %)	6,21 (17,90 %)		

[#] Comprimés ACT LEVOFLOXACIN à 750 mg (Actavis Pharma Company)
[†] Le produit de référence, Levaquin® sous forme de comprimés à 750 mg de lévofloxacine (Janssen-Ortho Inc.) a été acheté au Canada.
[§] Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV).
* Calculé en utilisant les moyennes des moindres carrés.

Sinusite aiguë

Données démographiques et plans d'essai

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

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

Résultats des études

Schéma thérapeutique de 5 jours

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

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

[a] La vérification de l'efficacité du traitement se faisait les jours 17 à 22 après la première dose du médicament actif à l'étude (7 à 12 jours après l'administration de la dernière dose dans le groupe recevant 500 mg, et 12 à 17 jours après l'administration de la dernière dose dans le groupe recevant 750 mg) dans la population microbiologiquement et cliniquement évaluable (sous-groupe

de 462 patients chez lesquels les échantillons ont été prélevés par ponction du sinus).
[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 l'on jugeait que l'antibiothérapie n'était plus nécessaire.
[c] IC bilatéral à 95 % (avec correction de continuité) de part et d'autre de la différence des taux de réponse
[d] Population microbiologiquement évaluable

Tableau 2.3 - Taux de succès clinique[a] pour la population microbiologiquement évaluable[b] (CAPSS-232)

Agent pathogène	Lévofloxacine à 750 mg x 5 jours n/N (%)		Témoin n/N (%)	
Streptococcus pneumoniæ	25/27	(92,6)	26/27	(96,3)
Hæmophilus influenzæ	19/21	(90,5)	25/27	(92,6)
Moraxella catarrhalis	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-groupe de 462 patients chez lesquels les échantillons ont été prélevés par ponction du sinus.

Schéma thérapeutique de 10 à 14 jours

Tableau 2.4 - Succès clinique[a] dans le cadre des études de base sur la sinusite aiguë – Sujets cliniquement Évaluables

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

[a] guérison et amélioration

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

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

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

Agent pathogène	Lévofloxacine n/N (%)
Hæmophilus influenzæ	35/36 (97,2)
Streptococcus pneumoniæ	32/32 (100,0)
Staphylococcus aureus	31/33 (93,9)
Moraxella (Branhamella) catarrhalis	14/15 (93,3)

Pneumonie extra-hospitalière

Données démographiques et plans d'essai

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

N° de l'étude	Plan d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude[a] (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe masculin/féminin

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

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

Résultats des études

Schéma thérapeutique de 5 jours

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

Critères de jugement	Lévofloxacine à 750 mg die x 5 jours n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance 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 dernière dose du médicament actif à l'étude pour la population évaluable cliniquement
[b] Les taux de succès comprennent la guérison et l'amélioration
[c] IC bilatéraux à 95 % (avec correction de continuité) autour de la différence des taux de réponse
[d] 7 à 14 jours après la dernière dose du médicament actif à l'étude pour la population microbiologiquement évaluable

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

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

Agent pathogène	Lévofloxacine à750 mg n/N (%)
S. pneumoniæ pénicillino-sensible	19/22 (86,4)

Hæmophilus influenzæ	12/13 (92,3)
Hæmophilus parainfluenzæ	12/12 (100,0)
Mycoplasma pneumoniæ	32/34 (94,1)
Chlamydia pneumoniæ	20/22 (90,9)
Legionella pneumophila	12/12 (100,0)

Schéma thérapeutique de 7 à 14 jours

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

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

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

Tableau 2.10 - Succès clinique[a] dans le cadre des études de base sur la pneumonie extra-hospitalière – Sujets cliniquement évaluables

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

[a] guérison et amélioration

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

Nº de l'étude	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
K90-071	126/128 (98,4)	126/144 (87,5)	(-17,1 à -4,7)
M92-075	155/163 (95,1)	ND	ND

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

Agent pathogène	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
Chlamydia pneumoniæ	46/47 (97,9)	49/53 (92,5)
Streptococcus pneumoniæ	39/39 (100,0)	39/40 (97,5)
Hæmophilus influenzæ	30/30 (100,0)	19/24 (79,2)
Mycoplasma pneumoniæ	19/19 (100,0)	22/22 (100,0)

Staphylococcus aureus	10/10 (100,0)	9/9 (100,0)
Hæmophilus parainfluenzæ	7/8 (87,5)	15/21 (71,4)
Moraxella (Branhamella) catarrhalis	7/7 (100,0)	6/7 (85,7)
Legionella pneumophila	5/5 (100,0)	3/4 (75,0)
Klebsiella pneumoniæ	3/3 (100,0)	8/8 (100,0)

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

Agent pathogène	Lévofloxacine n/N (%)
Chlamydia pneumoniæ	71/75 (94,7)
Streptococcus pneumoniæ	43/44 (97,7)
Hæmophilus influenzæ	38/39 (97,4)
Staphylococcus aureus	10/12 (83,3)
Moraxella (Branhamella) catarrhalis	11/11 (100,0)
Mycoplasma pneumoniæ	10/10 (100,0)
Hæmophilus parainfluenzæ	8/9 (88,9)
Klebsiella pneumoniæ	7/7 (100,0)
Legionella pneumophila	4/5 (80,0)

Exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne

Données démographiques et plans d'essai

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

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

[a] Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

[b] Sujets retenus au départ. Les sujets à l'étude ont tous présenté un $VEMS_1$ < 50 % de la valeur prévue ou un $VEMS_1$ se situant entre 50 et 65 % de la valeur prévue, avec ≥ 4 exacerbations au cours des 12 mois précédant l'étude et/ou une comorbidité significative. Environ la moitié (48,2 %) des participants étaient des fumeurs avec une consommation moyenne de 42,4 paquets-années.

Résultats des études

Schéma thérapeutique de 5 jours

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

Critères de jugement	Lévofloxacine à 750 mg die x 5 jours; n/N (%)	Témoin n/N (%)	Différence[c]	Intervalle de confiance à 95 %[d]
Taux de réponse 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 première dose du médicament à l'étude chez les sujets cliniquement évaluables
[b] Les taux de succès comprennent les catégories de réponse clinique guérison et amélioration
[c] Différence obtenue entre les taux de succès
[d] IC à 95 % bilatéraux (avec correction de continuité) pour la différence (amoxicilline/clavulanate moins lévofloxacine) entre les taux de succès clinique.
[e] Population microbiologiquement évaluable

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

Agent pathogène	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
Staphylococcus aureus	4/5 (80,0)	3/5 (60,0)
Streptococcus pneumoniæ	16/18 (88,9)	10/13 (76,9)
Hæmophilus influenzæ	25/30 (83,3)	20/20 (100,0)
Hæmophilus parainfluenzæ	18/20 (90,0)	15/18 (83,3)
Moraxella catarrhalis	10/12 (83,3)	16/19 (84,2)

Schéma thérapeutique de 7 jours

Tableau 2.17 - 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	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
K90-070	141/154 (91,6)	142/155 (91,6)	(-6,5 à 6,6)
M92-024	210/222 (94,6)	212/229 (92,6)	(-6,8 à 2,7)

[a] guérison et amélioration

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

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

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

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

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

Agent pathogène	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
Hæmophilus influenzæ	42/44 (95,5)	29/31 (93,5)
Hæmophilus parainfluenzæ	27/27 (100,0)	30/32 (93,8)
Moraxella (Branhamella) catarrhalis	25/25 (100,0)	29/32 (90,6)
Streptococcus pneumoniæ	14/16 (87,5)	10/10 (100,0)
Staphylococcus aureus	10/10 (100,0)	34/35 (97,1)
Pseudomonas æruginosa	9/10 (90,0)	8/9 (88,9)

Pneumonie nosocomiale

Données démographiques et plans d'essai

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

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

[a] Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

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

Critères de jugement	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
Taux de succès clinique[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 2.23 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (CAPSS-117)

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

Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées

Données démographiques et plans d'essai

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

Nº de l'étude	Plan d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude[a] (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe Masculin/ féminin
K90-075	Randomisé, ouvert, témoin actif	Lévofloxacine orale à 488 mg die x 7 à 10 jours	n = 231	42,8 (15-85)	124/107
		Chlorhydrate de ciprofloxacine oral 500 mg b.i.d. x 7 à 10 jours	n = 238	45,2 (18-88)	118/120
L91-031	Randomisé, en double insu, témoin actif	Lévofloxacine orale à 500 mg die x 7 jours	n = 136	43,0 (16-79)	67/69
		Chlorhydrate de ciprofloxacine oral 500 mg b.i.d. x 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 2.25 - 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	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
K90-075	178/182 (97,8)	182/193 (94,3)	(-7,7 à 0,7)
L91-031	124/129 (96,1)	116/124 (93,5)	(-8,4 à 3,3)

[a] guérison et amélioration

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

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

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

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

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

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

Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées

Données démographiques et plans d'essai

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

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

[a] Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement.

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

Critères de jugement	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
Taux de succès clinique[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

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

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

Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite aiguë

Données démographiques et plans d'essai

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

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

[a] Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement
[b] Population retenue au départ. Les patients présentant une PA compliquée par une maladie rénale sous-jacente ou par certaines

situations, telles que : obstruction complète, chirurgie, greffe d'organe, infection concomitante ou malformation congénitale, ont été exclus de l'étude.

Résultats de l'étude

Schéma thérapeutique de 5 jours

Tableau 2.33 - Succès clinique[a] contre les infections urinaires compliquées (IUc) et la pyélonéphrite aiguë(PA) – Sujets microbiologiquement évaluables

N° de l'étude	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %[b]
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 améliorés lors de la visite après le traitement
[b] IC à 95 % bilatéraux de part et d'autre de la différence (témoin moins lévofloxacine)

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

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

[a] Lors de la visite après le traitement (10 à 14 jours après l'administration de la dernière dose active de lévofloxacine et 5 à 9 jours après l'administration de la dernière dose active de ciprofloxacine)
[b] La population ITTm comprenait des sujets qui présentaient un diagnostic clinique de PA ou d'IUc et une culture urinaire positive (≥ 105 CFU/mL) avec un maximum de 2 agents pathogènes lors de l'inclusion.
[c] Le groupe représenté par la population ITTm comprenait un petit nombre de sujets traités par voie intraveineuse (lévofloxacine : 8; témoin : 9), munis d'un cathéter (lévofloxacine : 4; témoin : 5) ou présentant une bactériémie (lévofloxacine : 13; témoin : 12).
[d] La population microbiologiquement évaluable comprenait des sujets ayant un diagnostic confirmé d'IUc ou de PA selon les critères d'inclusion précisés dans le protocole et présentant dans l'urine un pathogène connu à croissance suffisante (≥ 105 CFU/mL) qui satisfaisait aux autres critères d'évaluation microbiologique.
[e] Le groupe représenté par la population microbiologiquement évaluable comprenait un petit nombre de sujets traités par voie intraveineuse (lévofloxacine : 4; témoin : 3), munis d'un cathéter (lévofloxacine : 3; témoin : 3) ou présentant une bactériémie (lévofloxacine : 10; témoin : 8).
[f] Différence obtenue entre les taux d'éradication (témoin moins lévofloxacine)
[g] IC à 95 % de part et d'autre de la différence (témoin moins lévofloxacine) entre les taux d'éradication microbiologique.

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

Agent pathogène	*Lévofloxacine à 750 mg x 5 jours n/N (%)*			*Témoin n/N (%)*		
Population ITTm						
	Globale	**PA**	**IUc**	**Globale**	**PA**	**IUc**
Escherichia coli	165/206 (80,1)	67/81 (82,7)	98/125 (78,4)	158/216 (73,1)	70/89 (78,7)	88/127 (69,3)
Klebsiella pneumoniæ	21/29 (72,4)		19/26 (73,1)	26/29 (89,7)		22/25 (88,0)

Agent pathogène	*Lévofloxacine à 750 mg x 5 jours n/N (%)*			*Témoin n/N (%)*		
Proteus mirabilis	13/13 (100,0)		10/10 (100,0)	6/7 (85,7)		6/7 (85,7)
Escherichia coli avec bactériémie		7/12 (58,3)			8/12 (66,7)	
Population microbiologiquement évaluable						
	Globale	**PA**	**IUc**	**Globale**	**PA**	**IUc**
Escherichia coli	155/172 (90,1)	63/69 (91,3)	92/103 (89,3)	148/168 (88,1)	63/67 (94,0)	85/101 (84,2)
Klebsiella pneumoniæ	20/23 (87,0)		18/21 (85,7)	24/26 (92,3)		21/23 (91,3)
Proteus mirabilis	12/12 (100,0)		9/9 (100,0)	6/6 (100,0)		6/6 (100,0)
Escherichia coli avec bactériémie		6/9 (66,7)			7/8 (87,5)	

Tableau 2.36 - Taux de rechute lors de la visite après traitement[a]

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

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

Schéma thérapeutique de 10 jours

Tableau 2.37 - Succès clinique[a] dans le cadre d'études de base sur les infections urinaires compliquées et la pyélonéphrite aiguë – Sujets microbiologiquement évaluables

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

[a] guérison et amélioration

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

Nº de l'étude	**Lévofloxacine n/N (%)**	**Témoin n/N (%)**	**Intervalle de confiance à 95 %**
L91-058	164/177 (92,7)	159/171 (93,0)	(-5,4 à 6,0)
L91-059	198/209 (94,7)	189/204 (92,6)	(-7,0 à 2,8)

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

Agent pathogène	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
Escherichia coli	88/92 (95,7)	96/99 (97,0)
Klebsiella pneumoniæ	31/32 (96,9)	22/23 (95,7)
Streptococcus fæcalis	8/9 (88,9)	6/11 (54,5)
Proteus mirabilis	13/14 (92,9)	5/5 (100,0)
Pseudomonas æruginosa	7/12 (58,3)	7/7 (100,0)
Enterobacter cloacæ	9/9 (100,0)	4/4 (100,0)

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

Agent pathogène	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
Escherichia coli	118/119 (99,2)	116/118 (98,3)
Klebsiella pneumoniæ	29/31 (93,5)	23/25 (92,0)
Proteus mirabilis	11/11 (100,0)	9/9 (100,0)
Streptococcus fæcalis	4/8 (50,0)	6/8 (75,0)
Pseudomonas æruginosa	8/9 (88,9)	4/6 (66,7)
Enterobacter cloacæ	6/7 (85,7)	4/6 (66,7)

Infections urinaires non compliquées

Données démographiques et plans d'essai

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

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

[a] Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

Résultats de l'étude

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

Critères de jugement	Lévofloxacine n/N (%)	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 2.43 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (LOFBO-UTI-060)

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

Prostatite bactérienne chronique

Données démographiques et plans d'essai

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

N° de l'étude	Plan d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude[a] (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe Masculin/ féminin
CAPSS-101	Multicentrique, randomisée, témoin actif, double insu	Lévofloxacine orale à 500 mg die x 28 jours	n = 197	50,9 (18-81)	197/0
		Ciprofloxacine orale à 500 mg b.i.d. x 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 2.45 - Résultats de l'étude CAPSS-101 sur la prostatite bactérienne chronique

Critères de jugement	Lévofloxacine n/N (%)	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; population ITTm

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

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie

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

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

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

Tableau 2.47 - Résumé des principaux effets pharmacologiques non cliniques de la lévofloxacine		
Appareil ou système	**Espèce**	**Principales observations**
Muscles lisses isolés		Artères mésentériques, rénales, fémorales et basilaires du chien : inhibition des contractions provoquées par la noradrénaline ≥ 10 x 10-6 M; artère thoracique du lapin : inhibition compétitive des contractions induites par la phényléphrine

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

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

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamie

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

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

Étude comparative contrôlée par placebo (Figure B; montrant uniquement les données de la lévofloxacine et du placebo) : Dans cette étude, le changement moyen de l'intervalle QTc moyen (calculé d'après des mesures prises toutes les demi-heures pendant quatre heures et 8, 12 et 24 heures après le traitement) par rapport à l'intervalle QTc de départ (calculé comme la moyenne des intervalles QTc mesurés 24, 20, 16 heures avant et immédiatement avant le traitement) était de 3,58 msec après le traitement avec 1 000 mg de lévofloxacine. Dans cette étude, le changement de l'intervalle QTc (Bazett) à la C_{max} par rapport à l'intervalle QTc de départ (calculé comme la moyenne des intervalles QTc mesurés 24, 20, 16 heures avant et immédiatement avant le traitement) était de 5,32 msec après le traitement avec 1 000 mg de lévofloxacine.

FIGURE A

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

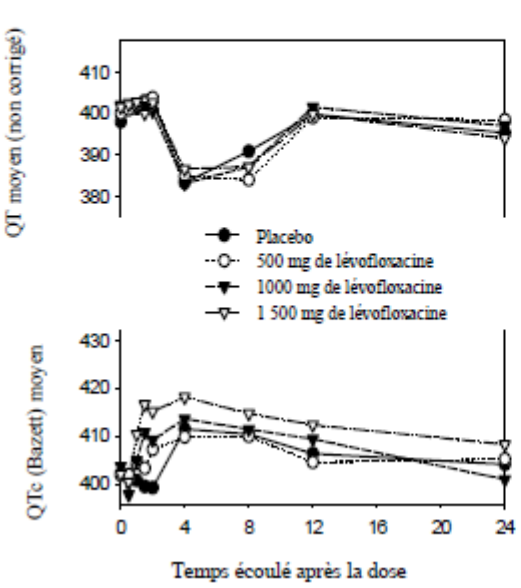
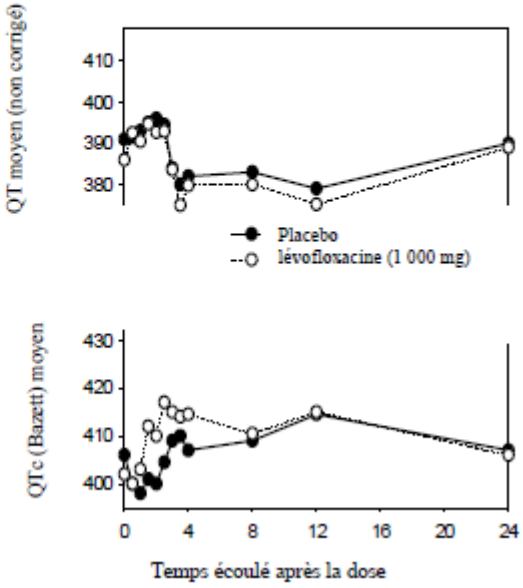


FIGURE B

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



Pharmacocinétique

Absorption

Administration orale

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

Dose orale (mg)	n	Pic plasmatique (µg/mL)	Aire sous la courbe ($ASC_{0-\infty}$, µg•h/mL)
250	15	2,8 ± 0,4	27,2 ± 3,9
500	23	5,1 ± 0,8	47,9 ± 6,8
750	10	7,1 ± 1,4	82,2 ± 14,3
1000	10	8,9 ± 1,9	111,0 ± 20,8

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

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

Distribution
Le volume de distribution moyen de la lévofloxacine varie habituellement entre 74 et 112 litres après l'administration de doses uniques ou multiples de 500 mg ou de 750 mg, ce qui indique une distribution largement répandue dans les tissus de l'organisme. La lévofloxacine atteint sa concentration maximale dans les tissus cutanés (11,7 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 cutané et l'ASC de la concentration plasmatique est d'environ 2 et le rapport entre l'ASC de la concentration dans le liquide des phlyctènes et l'ASC de la concentration plasmatique est d'environ 1, après l'administration orale de doses multiples respectives de 750 mg et de 500 mg une fois par jour à des sujets en bonne santé. La lévofloxacine diffuse également dans le tissu pulmonaire. En général, les concentrations pulmonaires étaient deux à cinq fois plus élevées que les taux plasmatiques, variant d'environ 2,4 à 11,3 µg/g au cours des 24 heures suivant l'administration d'une dose orale unique de 500 mg. La lévofloxacine pénètre aussi dans les tissus osseux corticaux et spongieux de la tête fémorale et de la partie distale du fémur. Des pics de concentration dans ces tissus allant de 2,4 à 15 µg/g ont été obtenus en général deux à trois heures après une dose orale unique de 500 mg.

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

Métabolisme
La lévofloxacine est stéréochimiquement stable dans le plasma et l'urine et n'est pas biotransformée en son énantiomère, la D-ofloxacine. La lévofloxacine est peu métabolisée chez

l'être humain et est éliminée principalement sous forme inchangée dans l'urine. Après administration orale, on a retrouvé environ 87 % de la dose administrée intacte dans l'urine dans les 48 heures, tandis que moins de 4 % de la dose a été récupérée dans les fèces après 72 heures. Moins de 5 % de la dose a été décelée dans l'urine sous forme de dérivés déméthylé et *N*-oxyde, les seuls métabolites qui ont été identifiés chez l'être humain. Ces métabolites ont peu d'activité pharmacologique pertinente.

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

Facteurs influençant la pharmacocinétique

Populations particulières

Personnes âgées
La pharmacocinétique de la lévofloxacine ne varie pas significativement entre les sujets jeunes et âgés si on tient compte des différences de clairance de la créatinine. Après l'administration d'une dose orale de 500 mg de lévofloxacine à des sujets âgés en bonne santé (66 à 80 ans), la demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne de la lévofloxacine a été d'environ 7,6 heures, comparativement à environ six heures chez des adultes plus jeunes. La différence était attribuable à la variation de l'état de la fonction rénale des sujets et n'a pas été jugée cliniquement significative. L'absorption du médicament ne semble pas être influencée par l'âge. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de lévofloxacine uniquement d'après l'âge.

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

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

médicament. Il n'y a donc pas lieu de modifier la posologie d'après le sexe seulement.

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

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

Rapport plasmatique
Comparaison entre les ASC à l'état d'équilibre[a] prévues chez des insuffisants rénaux et chez des sujets ayant une fonction rénale normale :

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

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

Concentrations urinaires
Les concentrations moyennes ± ÉT (µg/mL) de lévofloxacine dans l'urine après l'administration d'une dose orale de 500 mg chez des insuffisants rénaux sont résumées ci-dessous[a] :

Intervalle de prélèvement	Cl_{Cr} 50-80 mL/min n[b] = 3	Cl_{Cr} 20-49 mL/min n = 8	Cl_{Cr} <20 mL/min n = 6
0__6 h	185 ± 61,7	98,1 ± 48,1	66,5 ± 27,3
6__12 h	91,6 ± 24,4	75,2 ± 22,1	39,0 ± 23,1
12__24 h	156 ± 183	58,6 ± 31,1	29,5 ± 20,7
24__36 h	49,7 ± 16,2	44,1 ± 10,6	<25
36__48 h	<25	<25	<25

[a] limite de la détermination quantitative = 25 µg/mL

[b] n = nombre de sujets

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

Intervalle de prélèvement	Cl_{Cr} 50 à 80 mL/min recevant 250 mg q24h	Cl_{Cr} 20 à 49 mL/min recevant 250 mg q24h	Cl_{Cr} < 20 mL/min recevant 250 mg q48h
0__6 h	161	103	54
6__12 h	61	76	29
12__24 h	40	58	24
24__36 h	–	–	23
36__48 h	–	–	16

[a] Les valeurs ont été extrapolées à partir du profil pharmacocinétique moyen de sujets présentant une dysfonction rénale (n = 12 pour Cl_{Cr} 50 à 80 mL/min, n = 8 pour Cl_{Cr} 20 à 49 mL/min et n = 6 pour Cl_{Cr} < 20 mL/min).

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

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

Infection à VIH
La pharmacocinétique de la lévofloxacine chez les sujets séropositifs au VIH (nombre de cellules CD4 variant de 17 à 772) est semblable à celle qui a été observée chez les sujets bien portants.

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

MICROBIOLOGIE

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

Les quinolones inhibent rapidement et spécifiquement la synthèse de l'ADN bactérien.

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

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

Micro-organisme	**(Nombre d'isolats)**	**CMI (µg/mL)**			
		50 %	**90 %**	**Intervalle**	
Acinetobacter baumannii	(57)	0,120	16,000	0,060-	>16,000
Acinetobacter calcoaceticus	(48)	0,250	0,250	0,030-	64,000
Chlamydia pneumoniæ	(10)	0,250	0,250	0,125-	0,500
Citrobacter diversus	(20)	0,030	0,030	0,015-	0,060
Citrobacter freundii	(50)	0,060	1,000	0,015-	8,000
Enterobacter spp.	(200)	0,060	0,500	≤0,008-	>16,000
Enterobacter ærogenes	(44)	0,250	0,500	0,060-	2,000
Enterobacter agglomerans	(13)	0,250	0,250	0,060-	0,500
Enterobacter cloacæ	(97)	0,250	0,500	0,025-	16,000
Enterococcus spp.	(162)	1,000	>16,000	0,500-	>16,000
Enterococcus (Streptococcus) fæcalis	(122)	1,000	16,000	0,250-	64,000
Escherichia coli	(817)	0,030	0,060	≤0,008-	>16,000
Hæmophilus influenzæ	(94)	0,015	0,015	≤0,008-	0,030
Hæmophilus parainfluenzæ	(127)	0,250	0,250	0,015-	1,000
Hæmophilus parahemolyticus	(12)	0,250	0,250	0,008-	0,250
Klebsiella spp.	(345)	0,060	1,000	0,015-	16,000
Klebsiella oxytoca	(43)	0,250	0,250	0,030-	2,000
Klebsiella pneumoniæ	(225)	0,250	0,500	0,060-	18,000
Legionella pneumophila	(10)		0,030	0,0079-	0,030
Moraxella (Branhamella) catarrhalis	(110)	0,250	0,250	0,0150-	1,000
Morganella morganii	(43)	0,060	1,000	0,0150-	>16,000
Mycoplasma pneumoniæ	(60)	0,250	0,500	0,250-	0,500
Neisseria gonorrhææ	(47)	≤0,008	0,016	≤0,008-	0,060
Neisseria meningitidis	(13)	0,250	0,250	0,250-	0,500
Proteus et *Providencia spp.*	(36)	0,060	1,000	0,015-	>16,000
Proteus mirabilis	(123)	0,060	0,120	0,015-	4,000
Proteus vulgaris	(14)	0,250	0,250	0,250-	0,500
Pseudomonas æruginosa[*]	(378)	1,000	8,000	0,030-	>16,000
Pseudomonas maltophilia	(17)	0,500	2,000	0,250-	4,000
Salmonella spp.	(10)	0,060	0,060	0,060-	0,250

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

Micro-organisme	(Nombre d'isolats)	CMI (µg/mL)			
		50 %	90 %	Intervalle	
Serratia spp.	(65)	0,120	0,500	0,030-	>16,000
Serratia marcescens	(42)	0,250	1,000	0,125-	4,000
Staphylococcus aureus	(565)	0,250	0,500	0,125-	32,000
Staphylococcus aureus, méthicillino-résistant (SAMR)**	(25)	0,250	0,500	0,120-	1,000
Staphylococcus aureus, méthicillino-sensible (SAMS)	(25)	0,250	0,500	0,120-	0,500
Staphylococcus aureus, oxacillino-résistant	(62)	8,000	>16,000	0,120-	>16,000
Staphylococcus aureus, oxacillino-sensible	(367)	0,120	0,500	0,030-	16,000
Staphylococcus epidermidis	(47)	0,250	8,000	0,250-	32,000
Staphylococcus epidermidis, méthicillino-résistant (SEMR)	(14)	0,250	0,250	0,120-	0,500
Staphylococcus epidermidis, méthicillino-sensible (SEMS)	(12)	0,250	1,000	0,250-	1,000
Staphylococcus saprophyticus	(16)	0,500	1,000	0,250-	2,000
Stenotrophomonas maltophilia	(43)	2,000	16,000	0,250-	16,000
*Streptococcus (*groupe *viridans)*	(8)	0,750	1,000	0,250-	1,000
Streptococcus (Groupe C)	(28)	0,500	1,000	0,250-	2,000
Streptococcus (Groupe G)	(34)	0,500	1,000	0,250-	2,000
Streptococcus agalactiæ	(96)	1,000	2,000	0,500-	2,000
Streptococcus milleri	(35)	0,500	1,000	0,250-	4,000
Streptococcus pneumoniæ	(99)	1,000	1,000	0,500-	2,000
Streptococcus pneumoniæ, pénicillino-sensible (CMI ≤ 0,06µg/mL)‡	(2699)	0,500	1,000	≤0,004-	>8,000
Streptococcus pneumoniæ, pénicillino-résistant (CMI ≥ 2,0µg/mL)‡	(538)	0,500	1,000	≤0,004-	2,000
Streptococcus pneumoniæ, clarithromycino-sensible (CMI ≤ 1,0 µg/mL) ‡	(502)	0,500	1,000	0,250-	>16,000
Streptococcus pneumoniæ, clarithromycino-résistant (MIC ≤ 0,25 µg/mL) ‡	(136)	1,000	2,000	0,12-	16,000
Streptococcus pneumoniæ, érythromycino-résistant (CMI > 1,0 µg/mL) ‡	(27)	1,000	1,000	0,500-	16,000
Streptococcus pyogenes	(87)	0,500	1,000	0,250-	2,000
Streptococcus sanguinis	(19)	1,000	2,000	0,250-	2,000

* Comme avec d'autres médicaments de cette classe, certaines souches de *Pseudomonas æruginosa* peuvent acquérir assez rapidement une résistance à 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 SAMR (voir sous

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE les microorganismes approuvés).
‡ Selon la classification du NCCLS

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

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

Antibiogrammes
Des tests de sensibilité à la lévofloxacine devraient être effectués car c'est le moyen le plus sûr de prédire son activité.
Méthodes de dilution
Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) antimicrobiennes. Ces valeurs renseignent sur la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Les CMI doivent être déterminées à l'aide d'un procédé standardisé. Les procédés standardisés reposent sur une méthode de dilution‡1 (milieu liquide ou gélosé), ou méthode équivalente utilisant des concentrations étalonnées d'un inoculum et des concentrations étalonnées de poudre de lévofloxacine. Les résultats doivent être interprétés selon les critères suivants :

Pour les germes aérobies autres que *Hæmophilus influenzæ*, *Hæmophilus parainfluenzæ* et *Streptococcus pneumoniæ :*

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

Pour *Hæmophilus influenzæ* et *Hæmophilus parainfluenzæ*[a] :

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

[a] Ces normes d'interprétation ne s'appliquent qu'aux études de sensibilité pour *Hæmophilus influenzæ* et *Hæmophilus parainfluenzæ* par la méthode de microdilution en milieu liquide utilisant un milieu-test Hæmophilus‡*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 pneumoniæ*[b] :

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

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

Micro-organisme		CMI (µg/mL)
Enterococcus fæcalis	ATCC 29212	0,25 - 2
Escherichia coli	ATCC 25922	0,008 – 0,06
Escherichia coli	ATCC 35218	0,015 – 0,06
Pseudomonas æruginosa	ATCC 27853	0,5 – 4
Staphylococcus aureus	ATCC 29213	0,06 – 0,5
Hæmophilus influenzæ	ATCC 49247 [c]	0,008 – 0,03
Streptococcus pneumoniæ	ATCC 49619 [d]	0,5 - 2

[c] Cet intervalle de référence s'applique uniquement à *H. influenzæ* ATCC 49247 soumis à une technique de microdilution en milieu liquide à l'aide du milieu-test Hæmophilus (MTH)[‡1].
[d] Cet intervalle de référence s'applique uniquement à *S. pneumoniæ* ATCC 49619 soumis à une technique de microdilution en milieu liquide à l'aide du milieu Mueller-Hinton ajusté en cations avec 2 à 5 % de sang de cheval lysé.

Méthodes de diffusion
Les méthodes quantitatives qui reposent sur la mesure du diamètre de la zone d'inhibition fournissent également une estimation reproductible de la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Une de ces techniques standardisées[‡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 influenzæ, Hæmophilus parainfluenzæ, Streptococcus pneumoniæ* et *Neisseria gonorrææ* :

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

Pour *Hæmophilus influenzæ* and *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 influenzæ* 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 pneumoniæ*[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 pneumoniæ* s'appliquent uniquement aux études de sensibilité à l'aide de la gélose de Mueller-Hinton enrichie de 5 % de sang de mouton et incubée à 5 % de CO_2.

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

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

Micro-organisme		Diamètre de la zone (mm)
Escherichia coli	ATCC 25922	29 - 37
Pseudomonas æruginosa	ATCC 27853	19 - 26
Staphylococcus aureus	ATCC 25923	25 - 30
Hæmophilus influenzæ	ATCC 49247[g]	32 - 40
Streptococcus pneumoniæ	ATCC 49619[h]	20 - 25

[g] Cet intervalle de référence s'applique uniquement à *Hæmophilus influenzæ* ATCC 49247 soumis à la méthode des disques utilisant le milieu-test Hæmophilus (MTH)*[2].
[h] Cet intervalle de référence ne s'applique qu'à *S. pneumoniæ* ATCC 49619 soumis à la méthode des disques utilisant la gélose de Mueller-Hinton enrichie de 5 % de sang de mouton et incubée à 5 % de CO_2.

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

TOXICOLOGIE

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

Toxicité aiguë

Tableau 2.49 - Sommaire des études de toxicité aiguë :

SOUCHE/ ESPÈCE	NOMBRE D'ANIMAUX PAR GROUPE	VOIE	DLD_{50} mg/kg	PRINCIPAUX SIGNES DE TOXICITÉ
Souris	M-10 F-10	p.o.	1881 1803	↓ de l'activité locomotrice, ptosis, dépression respiratoire, tremblements, convulsions
Souris	M-10	p.o.	1943	↓ de l'activité locomotrice, ptosis, prostration, tremblements, convulsions
Rat	M-10 F-10	p.o.	1478 1507	salivation, ptosis, ↓ de l'activité locomotrice, tremblements, convulsions, dépression respiratoire
Rat	M-10	p.o.	1754	
Singe	F-2	p.o.	> 250	selles molles, ↓ transitoire du nombre de plaquettes et ↑ du poids corporel à 250 mg/kg; ↑ transitoire du taux de bilirubine, ↓ du poids corporel et vomissements à 500 mg/kg

Souris	M-10 F-10	i.v.	268 323	↓ de l'activité locomotrice, ptosis, posture anormale, tachypnée, convulsions, dyspnée
Souris	M-5	i.v.	244	symptômes précédant la mort : tachypnée, collapsus, dyspnée, convulsions, arrêt respiratoire. Chez les survivants : ↓ de l'activité locomotrice et collapsus
Rat	M-10 F-10	i.v.	423 395	↓ de l'activité locomotrice, prostration suivie de dépression respiratoire, tachypnée, dyspnée, convulsions, tremblements, salivation
Chien	F-2	i.v.	200	salivation, dyspnée, convulsions toniques et cloniques, mort par arrêt respiratoire à 200 mg/kg, larmoiement, vomissements, léthargie et tremblements. ↑ du nombre d'hématies, du nombre de leucocytes, des taux
Singe	F-2	i.v.	> 200	200 mg/kg : ptosis, vomissements, ↓ de l'activité locomotrice, prostration et anorexie, urine cétonique, protéinurie, ↓ du glucose. 100 mg/kg : ptosis et vomissements

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

Toxicité subchronique

Tableau 2.50 - Résumé des études de toxicité subchronique

Espèce Âge/groupe/nombre Sexe/groupe	**Voie d'administration Posologie Durée**	**Résultats**
Rat 4-6 semaines 4 groupes 10 ♀ et 10 ♂/ groupe	p.o. 0, 50, 200, 800 4 semaines	**Létalité** : Aucune mortalité liée 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. **Anatomie pathologique** : ↑ des leucocytes due à une ↑ des lymphocytes à 800 mg/kg. ↓ des neutrophiles chez ♀ traitées et à 50 et 200 mg/kg chez ♂. ↓ des taux de K^+, 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.

Tableau 2.50 - Résumé des études de toxicité subchronique

Espèce **Âge/groupe/nombre** **Sexe/groupe**	**Voie d'administration** **Posologie** **Durée**	**Résultats**
Rat 4-5 semaines 4 groupes 20 ♀ et 20 ♂/ groupe	p.o. 0, 20, 80, 320 26 semaines	**Létalité :** Aucune mortalité liée 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. **Anatomie pathologique :** ↓ des neutrophiles chez tous les rats traités, ↑ du taux de glucose (♂ traités), ↓ des taux de triglycérides (320 mg/kg rats), ↓ de β-globuline (rats traités), d'α-globuline (♀ traitées), de CI^- (320 mg/kg rats et 80 mg/kg ♀) et de protéines totales (80 et 320 mg/kg ♂), ↑ du pH urinaire à 80 et 320 mg/kg. **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 6 semaines 5 groupes 10 ♀ et 10 ♂/ groupe	mélangé à la ration 0, 100, 200, 400, 800 13 semaines	**Létalité** : Aucune mortalité. **Observations cliniques** : ↓ du PC à 400 et 800 mg/kg. **Anatomie pathologique** : ↓ 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 (≥ 100 mg/kg). Pas d'arthropathie. NOAEL = 100 mg/kg/jour. IT = 14.
Rat 4 semaines 3 groupes, 5 ♂/ groupe	i.v. 0, 20, 100 10 jours	Rien de particulier à signaler
Rat 4 semaines 4 groupes, 4 ♂/groupe	i.v. 0, 10, 40, 160 2 semaines	**Létalité :** Aucune mortalité. **Observations cliniques** : Rien de particulier. **Anatomie pathologique 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 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 tuméfaction au point d'injection à 180 mg/kg. **Anatomie pathologique** : ↓ 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

Tableau 2.50 - Résumé des études de toxicité subchronique

Espèce **Âge/groupe/nombre** **Sexe/groupe**	**Voie d'administration** **Posologie** **Durée**	**Résultats**
		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 6 semaines 4 groupes 10 ♀ et 10 ♂/groupe	i.v. 0, 10, 30, 90 13 semaines	**Létalité :** Aucune mortalité. **Observations cliniques :** Légère ↓ de la CA à 30 et 90 mg/kg (♂). **Anatomie pathologique :** 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. IT = 4,2.
Chien 4-5 mois 5 groupes 3 ♂/groupe	i.v. 0, 2, 4, 15, 60 2 semaines	**Létalité :** Aucune mortalité. **Observations cliniques :** Effets de type histaminique à 15 et 60 mg/kg, ↓ du gain pondéral et de la CA à 60 mg/kg. **Anatomie pathologique:** ↑ du 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. IT = 0,28.
Chien 18 mois 3 groupes 3 ♂/groupe	i.v. 0, 10, 30 2 semaines	**Létalité :** Aucune mortalité. **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 la baisse d'activité. **Anatomie pathologique :** Rien de particulier. **Micro :** Rien de particulier. NOAEL pour arthropathie = 30 mg/kg/jour. IT = 4,2.
Chien 7-8 mois 4 groupes 3 ♀ et 3 ♂/groupe	perfusion 0, 3, 10, 30 4 semaines	**Létalité :** Aucune mortalité. **Observations cliniques :** Effets de type histaminique de façon proportionnelle à la dose. **Anatomie pathologique :** Rien de particulier. **Micro :** Arthropathie à ≥ 10 mg/kg/jour. NOAEL = 3 mg/kg/jour. IT = 0,42.

Tableau 2.50 - Résumé des études de toxicité subchronique

Espèce Âge/groupe/nombre Sexe/groupe	Voie d'administration Posologie Durée	Résultats
Singe 2-4 ans 4 groupes 3 ♀ et 3 ♂/groupe	p.o. 0, 10, 30, 100 4 semaines	**Létalité :** Aucune mortalité. **Observations cliniques et anatomie pathologique :** Salivation et diarrhée à 100 mg/kg. Présence occasionnelle de ce qui semble être du sang dans l'urine chez certains animaux. Légère perte de poids, hypertrophie des surrénales chez un singe et faible pH urinaire chez deux singes à 100 mg/kg/jour. **Micro :** Rien de particulier. NOAEL = 30 mg/kg/jour. IT = 4,2.
Singe 2-4 ans 4 groupe 4 ♀ et 4 ♂/groupe	p.o. 0, 10, 25, 62.5 26 semaines	**Létalité :** Aucune mortalité. **Observations cliniques :** ↓ de la CA chez un mâle à la forte posologie durant la première moitié de l'étude. **Anatomie pathologique et micro :** Rien de particulier. NOAEL = 62,5 mg/kg/jour. IT = 8,75.
Singe 2-4 ans 4 groupes 3 ♀ et 3 ♂/groupe	i.v. 0, 10, 25, 63 4 semaines	**Létalité :** Aucune mortalité. **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. **Anatomie pathologique :** Rien de particulier. **Micro :** Rien de particulier. NOAEL = 10 mg/kg/jour. IT = 1,4.

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

Carcinogénicité

La lévofloxacine n'a pas affiché 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 prénéoplasiques ou néoplasiques après un prétraitement à l'aide de plusieurs produits carcinogènes à large spectre.

Mutagénicité

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.*

Reproduction et tératologie

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

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

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

[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.

Tableau 2.52 - Segment Il : Études de tératogénicité

Étude[a]	Toxicité maternelle	Embryotoxicité/fœtotoxicité	Tératogénicité
Voie orale, gavage, rat 0, 10, 90, 810 mg/kg/jour 36 ♀/groupe	Salivation, horripilation, alopécie, poil en mauvais état, selles molles, hyperurésie et/ou larmoiement à 90 et 810 mg/kg. ↓ du gain pondéral à 810 mg/kg, ↓ de la CA à ≥ 90 mg/kg, ↑ de la CE à 810 mg/kg, hypertrophie du cæcum à ≥ 90 mg/kg. NOAEL = 10 mg/kg/jour.	Aucun effet sur la survie, le délai de sevrage, la maturation sexuelle, le développement ou la capacité de reproduction chez la génération F1. ↓ 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, des métatarses, des phalanges proximales et des vertèbres caudales.	Aucune

Tableau 2.52 - Segment Il : Études de tératogénicité

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

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

[a] Dans les deux études, les rates ont été traitées du jour 7 au jour 17 de la gestation.

Tableau 2.53 - Segment III : Études périnatales et postnatales

Étude	Toxicité maternelle	Embryotoxicité/fœtotoxicité	Parturition/croissance et survie néonatales
Voie orale, gavage, rat 0, 10, 60, 360 mg/kg/jour 24 ♀/groupe Traités tous les jours du jour 17 de la gestation au jour 21 de la période de lactation	Salivation, diarrhée et selles molles à 360 mg/kg, salivation chez certains animaux à 60 mg/kg, ↓ de la CA à 60 mg/kg durant la gestation et la lactation (jours 14-18), ↓ de la CA durant la gestation et ↑ de la CA durant la lactation à 360 mg/kg, ↓ de la CE 2 jours durant la gestation et ↑ de la CE durant la lactation à 360 mg/kg. NOAEL = 10 mg/kg/jour (mères).	Aucun effet sur la génération F_1 ni sur la génération F_2. NOAEL = 360 mg/kg/jour (ratons).	Aucun effet

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

Études spéciales

Potentiel arthropathique

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

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

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

Phototoxicité

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

Cristallurie

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

néphrotoxique.

Effets cardiaques
La lévofloxacine montre une interaction faible avec le canal HERG humain. La CI_{50} 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 auriculoventriculaire 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 (MAP_{90}) n'a pas été affectée significativement par la lévofloxacine à 0,3 et 3,0 mg/kg i.v.

RÉFÉRENCES

1. Watanabe K, Kato N, Muto Y, Bandou K, Ueno K. Antibacterial activity of levofloxacin, *s*-isomer of ofloxacin, against anaerobic bacteria. *Chemotherapy* (Japon) 1992; 40:57-63.

2. Gough AW, Kasali OB, Sigler RE, Baragi V. Quinolone arthropathy - acute toxicity to immature articular cartilage. Toxicol Path 1992; 20(3):436-449.

3. Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, Marrie TJ, Sarosi GA, Torres A, Yu VL. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. Amer Thoracic Soc, Med Section, Amer Lung Assoc. *Amer Review of Respiratory Disease* Nov 1993; 148(5):1418-1426.

4. Tanaka M, Kurata T, Fujisawa C. Mechanistic study of inhibition of levofloxacin absorption by aluminum hydroxide. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993; 37(10) : 2173-2178.

5. Yamane N, Jones RN, Frei R, Hoban DJ, Pignatari AC, Marco F. Levofloxacin in vitro activity: results from an international comparative study with ofloxacin and ciprofloxacin. *J Chemotherapy* 1994; 6:83-91.

6. Peterson LR, Cooper I, Willard KE, et al. Activity of twenty-one antimicrobial agents including l-ofloxacin against quinolone-sensitive and -resistant, and methicillin-sensitive and -resistant Staphylococcus aureus. *Chemotherapy* 1994; 40:21-25.

7. Child J, Mortiboy D, Andrews JM, Chow AT, Wise R. Open-label crossover study to determine pharmacokinetics and penetration of two dose regimens of levofloxacin into inflammatory fluid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995; 39(12):2749-2751.

8. Fuch PC, Barry AL, Brown SD. The AST Surveillance Group. Prevalence of resistance to three fluoroquinolones: assessment of levofloxacin disk test error rates and surrogate predictors of levofloxacin susceptibility. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1996; 40(7):1633-1639.

9. DeAbate CA, Russell M, McElvaine P, Faris H, Upchurch J, Fowler CL, Polak EM, Morgan NS. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacer*bation of chronic bronchitis. Respiratory Care* 1997; 42(2):206-213.

10. Fish DN, Chow AT. Levofloxacin clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics* 1997; 32(2):101-119.

11. Isaacson DM, Fernandez JA, Frosco M, Foleno BD, Goldschmidt RM, Amararunga D, Manolz A, Lawrence LE, Wira E, Barrett JF. Levofloxacin: A review of its antibacterial activity. *Recent Res Devel In Antimicrob Agents and Chemother* 1996; 1:391-439.

12. Lee L-J, Sha X, Gotfried MH, Howard JR, Dix RK, Fish DN. Penetration of levofloxacin into lung tissue after oral administration to subjects undergoing lung biopsy or lobectomy. *Pharmacotherapy* 1998; 18(1):35-41.

13. Sydnor TA, Kopp EJ, Anthony KE, LoCoco JM, Kim SS, Fowler CL. An open-label assessment of the activity of levofloxacin for the treatment of acute community-acquired bacterial sinusitis in adults. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 1998; 80:357-362.

14. Nichols RL, Smith JW, Gentry LO, Gezon J, Campbell T, Sokol P, Williams RR. Multicenter, randomized study comparing levofloxacin and ciprofloxacin for uncomplicated skin and skin structure infections. *Southern Medical Journal* 1997; 90(12):1193-1200.

15. File TM, Jr., Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams RR, Kojak C, Rubin A. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of iv/oral levofloxacin versus ceftriaxone/cefuroxime axetil in the treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997; 41(9):1965-1972.

16. Habib MP, Gentry LO, Rodriguez-Gomez G, Morowitz W, Polak E, Rae JK, Morgan NS Williams RR. Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 1998; 7:101-109.

17. Nicodemo AC, Robledo JA, Jasovich A, Neto W. A multicentre, double-blind, randomized study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and skin structure infections. *International Journal of Clinical Practice* 1998; 52(2):69-74.

18. Noel GJ, Natarajan J, Chien S, Hunt TL, Goodman DB, Abels R. Effects of three fluoroquinolones on QT intervals in healthy adults after single doses. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2003; 73:292-303.

19. West M, Boulanger BR, Fogarty C, Tennenberg A, Wiesinger B, Oross M, Wu S-C, Fowler C, Morgan N, Kahn JB. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: A multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clinical Therapeutics*, 2003; 25(2):485-506.

20. Bundrick W, Heron SP, Ray P, Schiff WM, Tennenberg AM, Wiesinger BA, Wright PA, Wu S-C, Zadeikis N, Kahn JB. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: A randomized double-blind multicenter study. *Urology* 2003; 62:537-541.

21. Dunbar LM, Wunderlink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, Wiesinger BA, Xiang JX, Zadeikis N, Kahn JB. High-dose short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clinical Infectious Diseases* 2003;37:752-760.

22. A comparative two-way, single-dose bioavailability study of levofloxacin 500 mg tablets administered a 1 X 500 mg tablet in healthy male volunteers. Completed August, 2002. Data on file at Teva Canada Limited.

23. Monographie de LEVAQUIN^{MD} par Janssen Inc. Canada, date de révision : 13 août 2014.

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

25. 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.*

26. Monographie de TEVA-LEVOFLOXACIN (lévofloxacine). Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) Canada (N° de contrôle : 226600; Date de révision : 17 juillet 2019).

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE PRODUIT DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER
RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS

[Pr]ACT LEVOFLOXACIN

(comprimés de lévofloxacine)

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

Mises en garde et précautions importantes

Consultez votre médecin si vous êtes dans l'une des situations suivantes :

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

À quoi ACT LEVOFLOXACIN sert-il?

ACT LEVOFLOXACIN est utilisé pour traiter les infections bactériennes touchant :

- la peau;
- les reins;
- les voies urinaires (vessie ou prostate);
- les sinus;
- les poumons.

Comment ACT LEVOFLOXACIN agit-il?

ACT LEVOFLOXACIN fait partie d'un groupe d'antibiotiques appelés quinolones. C'est un médicament qui :

- interrompt la croissance des bactéries;
- tue les bactéries;
- réduit l'infection.

Certaines infections, comme le rhume ordinaire, sont causées par des virus. ACT LEVOFLOXACIN **ne tue pas** les virus.

Quels sont les ingrédients d'ACT LEVOFLOXACIN?

Ingrédient médicinal : lévofloxacine (lévofloxacine semi-hydratée)

Ingrédients non médicinaux :
Chaque comprimé de 250 mg, 500 mg ou 750 mg contient de la lévofloxacine (lévofloxacine semi-hydratée) comme ingrédient actif ainsi que les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, hydroxypropylcellulose, silice colloïdale anhydre et stéarylfumarate de sodium.

L'enrobage contient :
250 mg : AD&C bleu nº 1, AD&C jaune nº 6, AD&C rouge nº 40, alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol et talc.

500 mg : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol et talc.

750 mg : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol et talc.

ACT LEVOFLOXACIN est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés
Les comprimés biconvexes **ACT LEVOFLOXACIN à 250 mg** sont pelliculés, de couleur rose et de forme ovale, et portent les inscriptions **«** LO 250 **»** d'un côté et **«** ⌔ **»** de l'autre.
Les comprimés biconvexes **ACT LEVOFLOXACIN à 500 mg** sont pelliculés, de couleur pêche et de forme ovale, et portent les inscriptions **«** LO 500 **»** d'un côté et **«** ⌔ **»** de l'autre.
Les comprimés biconvexes **ACT LEVOFLOXACIN à 750 mg** sont pelliculés, de couleur blanche à blanc cassé et de forme ovale, et portent **«** LO 750 **»** d'un côté et **«** ⌔ **»** de l'autre.

Vous ne devez pas prendre ACT LEVOFLOXACIN si :

- vous êtes allergique à ce médicament ou à tout autre antibiotique de la famille des quinolones (comme la ciprofloxacine ou la moxifloxacine);
- vous avez des antécédents de tendinite (inflammation ou rupture d'un tendon), affection qui cause de la douleur et de la sensibilité tout juste en dehors de l'articulation de l'épaule, du coude, du poignet, du genou, du talon, etc.

Avant de prendre ACT LEVOFLOXACIN, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Cela vous permettra de faire bon usage du médicament et d'éviter, peut-être, certains effets secondaires.

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

- si vous avez des problèmes de reins;
- si vous souffrez d'épilepsie;
- si vous avez des convulsions (crises épileptiques) ou en avez déjà eu;
- si vous avez déjà eu des problèmes de rythme ou de fréquence cardiaques ou de faible taux de potassium;
- si vous êtes diabétique et que vous prenez un médicament antidiabétique (lequel pourrait modifier votre taux de sucre dans le sang);
- si vous souffrez d'une maladie qui entraîne de la faiblesse musculaire (myasthénie grave);
- si vous avez des symptômes de faiblesse musculaire, y compris des difficultés respiratoires (p. ex. essoufflement);
- si vous avez des antécédents de problème tendineux associé aux antibiotiques;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez le faire. Consultez votre médecin pour savoir comment nourrir votre bébé pendant que vous prenez ACT LEVOFLOXACIN.
- si vous avez un anévrysme aortique, c.-à-d. une dilatation anormale de la paroi d'un gros vaisseau sanguin appelé *aorte*;

- si vous-même ou un membre de votre famille présentez un trouble anévrysmal, c.-à-d. une dilatation anormale de la paroi d'un gros vaisseau sanguin quelconque;
- si vous avez une dissection aortique, c.-à-d. une déchirure dans la paroi de l'aorte;
- si vous êtes atteint de l'une ou l'autre des affections suivantes : syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos de type vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes ou maladie de Behçet;
- si vous faites de l'hypertension;
- si vous souffrez d'athérosclérose, c.-à-d. d'un durcissement des vaisseaux sanguins.

Autres mises en garde importantes

Modifications de la glycémie
Chez les diabétiques, les médicaments tels qu'ACT LEVOFLOXACIN peuvent produire une hausse ou une baisse des taux de sucre dans le sang. De sérieux cas d'hypoglycémie (faibles taux de sucre dans le sang) ayant entraîné le coma ou la mort ont été observés avec des médicaments tels qu'ACT LEVOFLOXACIN. Si vous êtes diabétique, vérifiez souvent votre taux de sucre pendant que vous prenez ACT LEVOFLOXACIN.

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

- étourdissements;
- faim excessive;
- manque de coordination;
- maux de tête;
- fatigue;
- évanouissement;

ou une **réaction hyperglycémique** (hausse du taux de sucre dans le sang), et présenter les symptômes courants suivants :

- soif excessive;
- mictions excessives.

- Les quinolones, dont ACT-LEVOFLOXACIN, ont été associées à une dilatation de la paroi de certains gros vaisseaux sanguins (anévrysme aortique ou anévrysme des artères périphériques) et à la dissection aortique (déchirure de la paroi de l'aorte).
    - Le risque que ces problèmes se présentent sont plus élevés :
        - si vous êtes une personne âgée;
        - si vous avez une affection anévrysmale ou si un membre de votre famille en a déjà eu une;
        - si vous avez un anévrysme ou une dissection aortiques;
        - si vous êtes atteint de l'une ou l'autre des affections suivantes : syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos de type vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes ou maladie de Behçet;
        - si vous faites de l'hypertension ou souffrez d'athérosclérose.

    - Si vous éprouvez une douleur intense soudaine au niveau de l'abdomen, du torse ou du dos, une sensation pulsatile dans votre abdomen, des étourdissements ou une perte de conscience, obtenez une aide médicale d'urgence.

Effets indésirables possibles d'ACT LEVOFLOXACIN

Effets spontanément résolutifs (qui disparaissent d'eux-mêmes)

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

- Cauchemars

Communiquez avec votre médecin si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants :

Réaction allergique :
Si l'une des réactions suivantes se manifeste :

- Urticaire
- Démangeaisons
- Éruption cutanée
- Difficulté à respirer ou à avaler
- Enflure du visage, de la langue ou de la gorge
- Autres symptômes de réaction allergique

Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin.

Utilisation de machines :
Vous devez savoir que l'emploi d'ACT LEVOFLOXACIN peut causer des étourdissements. Assurez-vous de savoir comment vous réagissez au médicament si vous devez :

- conduire une voiture;
- utiliser des machines à votre travail;
- effectuer un travail qui requiert de la vigilance mentale ou de la coordination.

Exposition au soleil :

Évitez de vous exposer au soleil ou à une source artificielle de rayons ultraviolets pendant la prise d'ACT LEVOFLOXACIN. Utilisez un écran solaire et portez des vêtements de protection si vous sortez au soleil.

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

Les agents suivants peuvent interagir avec ACT LEVOFLOXACIN :

- antiacides, multivitamines ou produits contenant des métaux (tels qu'aluminium, calcium, fer, magnésium ou zinc). Voir « **Comment ACT LEVOFLOXACIN se prend-il?** »
- médicaments utilisés pour le traitement des ulcères (tel le sucralfate). Voir « **Comment ACT LEVOFLOXACIN se prend-il?** »
- médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac ou la goutte (tels le probénécide, la cimétidine, etc.)
- médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme ou de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) (telle la théophylline)
- médicaments antiarthritiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] tels qu'ibuprofène, naproxène)
- médicaments pour normaliser les taux de glycémie (tels que la metformine, le glicazide, l'insuline, etc.)
- médicaments pour traiter les troubles cardiaques
- anticoagulants (médicaments pour éclaircir le sang et prévenir la formation de caillots sanguins, comme la warfarine, etc.) – car ces agents peuvent vous prédisposer aux troubles de saignement

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

Comment ACT LEVOFLOXACIN se prend-il?

Avalez le comprimé entier, avec ou sans nourriture.
À moins d'indications contraires de la part de votre médecin, essayez de prendre votre comprimé à la même heure chaque jour et buvez beaucoup de liquide.

Ne partagez pas ce médicament avec quiconque.

Les antibactériens comme ACT LEVOFLOXACIN ne traitent que les infections bactériennes et sont sans effet sur les infections virales. Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, prenez ACT LEVOFLOXACIN conformément aux directives que vous avez reçues, car un mauvais usage ou une utilisation excessive d'ACT LEVOFLOXACIN pourrait entraîner la prolifération de bactéries résistantes, c'est-à-dire de bactéries qu'ACT LEVOFLOXACIN n'arrivera plus à tuer à l'avenir. En pareil cas, ACT LEVOFLOXACIN pourrait ne plus être efficace.

Certains médicaments modifient la façon dont votre organisme absorbe ACT LEVOFLOXACIN. Demandez au pharmacien si tel est le cas des autres médicaments que vous prenez. Prenez ACT LEVOFLOXACIN au moins 2 heures avant ou 2 heures après ces médicaments. Certains de ces médicaments sont : les vitamines/minéraux (dont les suppléments de fer et de zinc) et les produits contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium (comme les antiacides et les suppléments de calcium).

Dose habituelle pour les adultes

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

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

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

Surdosage

Si vous croyez avoir pris une quantité excessive d'ACT LEVOFLOXACIN, communiquez avec votre professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

Les symptômes du surdosage comprennent notamment des étourdissements intenses.

Dose oubliée

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

Quels sont les effets secondaires possibles d'ACT LEVOFLOXACIN?

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Nausées	✓		
Maux de tête	✓		
Diarrhée (selles légèrement molles à	✓		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
liquides)			
Insomnie (manque de sommeil)	✓		
Étourdissements (somnolence, maux de tête légers)	✓		
Constipation (selles difficiles à évacuer).	✓		
FRÉQUENT			
Douleur ou malaise abdominaux ou gastriques	✓		
Vomissements	✓		
Dyspepsie (malaise ou douleur dans la partie supérieure de l'abdomen)	✓		
Dyspnée (essoufflement)	✓		
Candidose (infection à levures touchant la bouche et la gorge)	✓		
Éruption cutanée	✓		
Prurit (démangeaisons)	✓		
Démangeaisons et écoulement vaginaux	✓		
Œdème (enflure causée par un excès de liquide dans l'organisme)	✓		
Douleur thoracique	✓		
RARE			
Crampes d'estomac ou douleur gastrique (intenses)		✓	
Agitation (mouvements inutiles)		✓	
Ampoules		✓	
Confusion		✓	
Diarrhée (aqueuse et grave), pouvant aussi être sanguinolente		✓	
Sentiment que vos pensées sont entendues par autrui ou qu'une autre personne contrôle votre comportement		✓	
Fièvre		✓	
Douleur, inflammation ou enflure intéressant les mollets, les épaules ou les mains, comprenant la rupture tendineuse ou l'inflammation d'un tendon (tendinite)		✓	
Rougeur et enflure de la peau		✓	
Hallucinations visuelles, auditives ou cénesthésiques		✓	
Sensation de brûlure cutanée		✓	
Modifications importantes de l'humeur ou de l'état mental		✓	
Neuropathie (problèmes touchant les nerfs, p. ex. douleur, sensation de brûlure, picotement, engourdissement		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
ou faiblesse)			
Éruptions, démangeaisons ou rougeurs cutanées – sensibilité au soleil (photosensibilité), pouvant se manifester par une éruption cutanée ou un coup de soleil grave		✓	
Tremblements		✓	
Comportement inhabituel		✓	
Maux de tête intenses/persistants			✓
Modifications de la vue			✓
Tremblements, crises épileptiques (convulsions)			✓
Étourdissements prononcés, évanouissement			✓
Fréquence cardiaque rapide/irrégulière			✓
Troubles mentaux : • Anxiété • Confusion • Dépression • Sensation d'être agité • Agitation ou nervosité • Idées ou action suicidaires • Hallucinations • Troubles de la pensée ou de l'attention • Amnésie • Paranoïa ou perte du sens des réalités		✓	
Problèmes neurologiques : • Crises épileptiques (convulsions) • Tremblements		✓	
Augmentation de la pression intracrânienne : • Vue brouillée ou double • Maux de tête • Nausées		✓	
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : • Modification de l'humeur • Modification de la vue • Confusion • Étourdissements • Fréquence cardiaque rapide • Sensation d'évanouissement • Maux de tête • Faim • Tremblements • Transpiration		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
• Faiblesse			
Signes de problèmes hépatiques (p. ex. nausées/vomissements persistants, douleur stomacale/abdominale, fatigue inhabituelle, jaunissement des yeux ou de la peau, urines foncées)			✓
Anévrysme aortique (dilatation anormale de la paroi d'un gros vaisseau sanguin appelé *aorte*)/dissection aortique (déchirure de l'aorte) : Étourdissements, perte de conscience, sensation pulsatile dans l'abdomen, douleur intense d'apparition soudaine au niveau de l'abdomen, du torse ou du dos.			✓

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

Signalement des effets indésirables

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

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

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

Conservation :

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

Ranger hors de la portée et de la vue des enfants.
Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption. De façon générale, tous les médicaments doivent être retournés au pharmacien une fois la date de péremption échue.

Pour plus amples renseignements au sujet d'ACT LEVOFLOXACIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), ou en joignant ce dernier :
- par téléphone au 1-800-268-4127, poste 3,
- par courriel au druginfo@tevacanada.com,
- par télécopieur au 1-416-335-4472.

Ce dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada
M1B 2K9

www.tevacanada.com

Dernière révision : 4 octobre 2024