

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE

Lévofoxacine

5 mg/mL, solution stérile pour perfusion intraveineuse

Agent antibactérien

Lévofoxacine (J01MA12)

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

Date d'autorisation initiale :
05 avril 2023

Date de révision :
3 octobre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 286039

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

n'est pas applicable	
----------------------	--

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées	6
2 CONTRE-INDICATIONS	6
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose omise	10
5 SURDOSAGE.....	10
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1 Populations particulières	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Femmes qui allaitent	17
7.1.3 Enfants.....	17
7.1.4 Personnes âgées	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1 Aperçu des effets indésirables	18
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	18

8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	19
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	20
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	21
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	21
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	22
9.4	Interactions médicament-médicament	23
9.5	Interactions médicament-aliment.....	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	25
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1	Mode d'action	25
10.2	Pharmacodynamie.....	26
10.3	Pharmacocinétique.....	26
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		31
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	31
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	32
15	MICROBIOLOGIE	49
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	55
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	64
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		65

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

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

Afin de limiter l'apparition de bactéries résistantes au médicament et de maintenir l'efficacité de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE et d'autres agents antibactériens, on doit recourir à LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE uniquement pour le traitement d'infections que l'on sait ou que l'on soupçonne fortement être causées par des bactéries sensibles à cet agent. Il faut tenir compte des résultats des cultures et des antibiogrammes, s'ils sont connus, lors de la sélection ou de la modification du traitement antibactérien. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

- Infections des voies respiratoires supérieures

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

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE ne doit être utilisé que s'il n'existe aucune autre option thérapeutique et que le tableau clinique répond aux critères diagnostiques de la sinusite bactérienne aiguë¹.

- Infections des voies respiratoires inférieures

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

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

Pneumonie nosocomiale causée par : *Staphylococcus aureus* méthicillino-sensible, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hæmophilus influenzae* ou

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

² Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care. O'Donnell *et al.* *Can Respir J* 2008;15(Suppl. A):1A-8A.

Streptococcus pneumoniae. Un traitement adjuvant devrait être entrepris selon le tableau clinique. Dans les cas où l'on a documenté ou l'on soupçonne la présence de *Pseudomonas aeruginosa*, il est recommandé d'administrer un traitement d'association comportant une bêta-lactamine qui agit contre *Pseudomonas*.

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

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

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

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

- Infections urinaires

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

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

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

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

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE ne doit servir à traiter la cystite bactérienne aiguë non compliquée que si aucune autre option thérapeutique n'existe. Avant d'amorcer le traitement, il faut procéder à une culture d'urine afin de confirmer la sensibilité des germes en cause à la lévofloxacine.

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

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

- LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE 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 [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, 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.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Les fluoroquinolones, y compris LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE, ont été associées à des effets indésirables invalidants et possiblement persistants. À ce jour, ceux-ci comprennent, sans s'y limiter, les suivants : tendinite, rupture d'un tendon, neuropathie périphérique et manifestations neuropsychiatriques.
- La lévofloxacine a été associée chez certains patients à l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).
- Des réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques graves ont été signalées chez des sujets qui recevaient des quinolones, y compris la lévofloxacine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance](#)).
- Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il faut éviter d'administrer la lévofloxacine aux patients ayant des antécédents connus de myasthénie grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le schéma posologique de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE 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](#). Les doses de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE de 250 mg et de 500 mg doivent être perfusées lentement durant 60 minutes toutes les 24 heures, tandis que la dose de 750 mg doit être perfusée lentement durant 90 minutes toutes les 24 heures.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Fonction rénale normale

Infection*	Dose	Fréquence	Durée
Exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne	500 mg	q24h	7 jours
	750 mg	q24h	5 jours
Pneumonie extra-hospitalière	500 mg	q24h	7 à 14 jours (10 à 14 jours pour infections sévères)
	750 mg**	q24h	5 jours
Sinusite	500 mg	q24h	10 à 14 jours
	750 mg***	q24h	5 jours
Pneumonie nosocomiale	750 mg	q24h	7 à 14 jours
Infections de la peau et des annexes cutanées non compliquées	500 mg	q24h	7 à 10 jours
Infections de la peau et des annexes cutanées compliquées	750 mg	q24h	7 à 14 jours
Prostatite bactérienne chronique	500 mg	q24h	28 jours
Infections urinaires compliquées	250 mg	q24h	10 jours
	750 mg****	q24h	5 jours
Pyélonéphrite aiguë	250 mg	q24h	10 jours
	750 mg	q24h	5 jours
Infections urinaires non compliquées	250 mg	q24h	3 jours

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

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

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

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

Dysfonction rénale

Comme les paramètres pharmacocinétiques de la lévofloxacine changent en présence d'une dysfonction rénale, il est recommandé d'ajuster la posologie chez ces patients de la manière indiquée ci-dessous (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, 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} ≥ 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 (mL/min)

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

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

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

4.4 Administration

Intraveineuse

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

La préparation de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE doit être perfusée lentement par voie intraveineuse sur une période d'au moins 60 minutes pour une dose de 250 mg ou de 500 mg et d'au moins 90 minutes pour une dose de 750 mg. LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse, et non par injection intramusculaire, intrathécale, intrapéritonéale ou sous-cutanée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les préparations de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE prémélangées en sac de plastique à usage unique n'ont pas besoin d'être diluées davantage. Ainsi, chaque préparation de **50 mL, 100 mL et 150 mL de solution PRÉMÉLANGÉE contient l'équivalent respectif de 250 mg, 500 mg et 750 mg de lévofloxacine (à 5 mg/mL) dans du dextrose à 5 %.**

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

Les sacs de solution prémélangée étant conçus pour un seul usage, il faut jeter toute portion inutilisée.

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

Mode d'emploi de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE prémélangé en sac de plastique

Pour ouvrir :

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

Préparation en vue de l'administration :

1. Fermer la pince de réglage du débit du dispositif d'administration.
2. Retirer le capuchon de l'orifice d'administration au bas du sac.
3. Introduire le perforateur dans l'orifice d'administration en tournant jusqu'à ce qu'il soit bien enfoncé.

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

4. suspendre le sac à une tige à solutés.

5. Presser, puis relâcher la chambre compte-gouttes jusqu'à ce que la solution ait atteint le niveau désiré pour la perfusion de la solution prémélangée de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE.
6. Ouvrir la pince de réglage du débit afin d'expulser l'air emprisonné dans le dispositif d'administration. Refermer la pince.
7. Régler le débit de perfusion au moyen de la pince de réglage du débit.

4.5 Dose omise

Il ne faut pas prendre une dose supérieure à celle prescrite de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE, même après avoir oublié une dose.

5 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* [10.2 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 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, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	5 mg/mL de lévofloxacine dans du dextrose à 5 % injectable	Dextrose, eau pour préparations injectables De l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent avoir été ajoutés pour l'ajustement du pH.

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE prémélangé en sacs de plastique est une solution stérile, exempte d'agents de conservation, non pyrogène, qui contient de la lévofloxacine à 5 mg/mL dans du dextrose à 5 % (D₅W). Son pH varie de 3,8 à 5,8.

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE est offert en sacs de plastique pour usage unique renfermant une solution de lévofloxacine prémélangée, prête à utiliser, dans du dextrose à 5 % (D₅W) dans les formats suivants:

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

CES PRÉPARATIONS N'ONT PAS BESOIN D'ÊTRE DILUÉES DAVANTAGE. Ainsi, chaque préparation de 50 mL, 100 mL et 150 mL de solution prémélangée contient l'équivalent respectif de 250 mg, 500 mg et 750 mg de lévofloxacine (à 5 mg/mL) dans du dextrose à 5 % (D₅W).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

L'administration intraveineuse a augmenté l'incidence et la gravité des ostéochondroses chez le rat et le chien immatures. D'autres quinolones produisent des érosions semblables au niveau des articulations portantes et d'autres signes d'arthropathie chez des animaux immatures de diverses espèces. Par conséquent, la lévofloxacine ne doit pas être prescrite avant la puberté (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Bien que la lévofloxacine soit soluble, 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Administration intraveineuse

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

L'administration de lévofloxacine avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicament-médicament (voir [9.4 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 trois mois.

Appareil cardiovasculaire

Anévrisme aortique et dissection aortique

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

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

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

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

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

Allongement de l'intervalle QT

Certaines quinolones, y compris la lévofloxacine, ont été associées à l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme et à des cas peu fréquents d'arythmies cardiaques. Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas très rares de torsades de pointes ont été 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 10.2 Pharmacodynamie](#), Études mesurant les effets sur l'intervalle QT et l'intervalle QT corrigé [QTc]).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Systeme endocrinien et metabolisme

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

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

Appareil digestif

Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD) ont été signalées lors de l'utilisation de nombreux antibiotiques, 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 mégacolon toxique ou de perforation du côlon à la suite de l'administration d'un agent antibiotique quel qu'il soit. Des cas de DACD ont été signalés jusqu'à plus de deux mois après l'administration des antibiotiques.

Les traitements par agents antibiotiques 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 antibiotiques non dirigés contre *Clostridium difficile* suffit habituellement. Pour les cas de sévérité moyenne à élevée, il faut envisager l'apport de liquides et d'électrolytes, une supplémentation protéinique et l'administration d'un agent antibiotique cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Étant donné qu'une intervention chirurgicale peut être nécessaire pour des cas sévères spécifiques, une évaluation chirurgicale devrait être instituée selon l'état clinique ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

On a rapporté de très rares cas d'hépatotoxicité sévère (incluant l'hépatite aiguë et des cas mortels) en période de postcommercialisation chez les patients traités par la lévofloxacine. On n'a observé aucun cas d'hépatotoxicité grave associée au médicament au cours des études cliniques portant sur plus de 7 000 patients. Les cas d'hépatotoxicité sévère 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 [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Systeme 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 [8 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 sévères et se produisent habituellement après l'administration de doses multiples. Elles peuvent se manifester par un ou plusieurs des symptômes cliniques suivants : fièvre, éruption ou réactions cutanées sévères (p. ex. syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson), vascularite, arthralgie, myalgie, maladie sérique, pneumonite allergique, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hépatite (y compris hépatite aiguë), ictère, nécrose ou insuffisance hépatique aiguë, anémie (notamment anémie hémolytique ou aplasique), thrombopénie (incluant purpura thrombocytopenique thrombotique), leucopénie, agranulocytose, pancytopenie et autres anomalies hématologiques. Dès les premiers signes d'éruption cutanée ou tout autre signe d'hypersensibilité, il faut cesser l'administration de lévofloxacine et assurer des soins de soutien (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Appareil locomoteur

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 [8 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Myasthénie grave

Les fluoroquinolones ont une activité de blocage neuromusculaire et peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Les 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 [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Système nerveux

Effets indésirables sur le système nerveux central

Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, ont été associées à une augmentation du risque de crises convulsives (convulsions), à une augmentation de la pression intracrânienne (y compris un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne), à des tremblements et à une sensation ébrieuse. La lévofloxacine, comme d'autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec prudence en présence d'un trouble du système nerveux central, confirmé ou soupçonné, pouvant prédisposer aux crises convulsives ou abaisser le seuil épiléptogène (p. ex., artériosclérose cérébrale sévère, épilepsie) ou en présence d'autres facteurs de risque pouvant prédisposer aux crises convulsives ou abaisser le seuil épiléptogène (p. ex. certains médicaments, dysfonction rénale). Si de tels effets surviennent chez des patients traités par LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE, il faut cesser d'administrer le médicament et prendre les mesures qui s'imposent.

Neuropathie périphérique

De rares cas de polyneuropathie axonale sensitive ou sensitivomotrice atteignant les petits et/ou grands axones et entraînant des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou de la faiblesse ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones, y compris la lévofloxacine. Les symptômes peuvent survenir peu après l'instauration du traitement et peuvent être irréversibles. Le traitement par la lévofloxacine devrait être interrompu 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.

Fonctions mentale et psychique

Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, ont été associées à une augmentation du risque d'effets indésirables psychiatriques, dont les suivantes : psychoses toxiques, hallucinations ou paranoïa; dépression ou pensées suicidaires; anxiété, agitation, instabilité psychomotrice ou nervosité; confusion, délirium, désorientation ou perturbations de l'attention; insomnie ou cauchemars; et troubles de la mémoire. Des cas de tentative de suicide ou de suicide ont été signalés, particulièrement chez des

patients ayant des antécédents médicaux de dépression ou présentant un facteur de risque sous-jacent de dépression. Ces effets peuvent se manifester après la première dose. S'ils surviennent chez des patients traités par LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE, il faut cesser d'administrer le médicament et prendre les mesures qui s'imposent.

Fonction rénale

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 en grande mesure 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 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [Dysfonction rénale](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#), [Insuffisance rénale](#)).

Sensibilité et résistance

Surinfection

L'utilisation de lévofloxacine peut provoquer une prolifération de micro-organismes résistants. Si une surinfection survient au cours du traitement, il faut prendre les mesures appropriées.

Émergence de bactéries résistantes

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

Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) possèdent souvent une co-résistance aux fluoroquinolones, dont la lévofloxacine. En conséquence, LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE est déconseillée dans le traitement des infections à SARM connues ou soupçonnées à moins que les résultats bactériologiques n'aient confirmé la sensibilité de la bactérie à la lévofloxacine, auquel cas LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE peut être utilisée lorsque les antibiotiques habituellement recommandés dans le traitement des infections à SARM sont jugés inappropriés.

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

Appareil cutané

Phototoxicité

Des réactions phototoxiques modérées ou sévères ont été observées chez des patients qui s'étaient exposés directement au soleil ou à la lumière ultraviolette (UV) pendant qu'ils prenaient des 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.

7.1 Populations particulières

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

7.1.1 Femmes enceintes

Comme aucune étude suffisante et rigoureusement contrôlée n'a porté sur l'utilisation de la lévofloxacine chez la femme enceinte, on ne prescrira ce médicament pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles pour le fœtus (*voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)*).

7.1.2 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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)*).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de la lévofloxacine n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population. Les quinolones, dont la lévofloxacine, sont à l'origine d'arthropathies chez les jeunes animaux de plusieurs espèces (*voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)*). 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les propriétés pharmacocinétiques de la lévofloxacine chez les personnes âgées et les adultes plus jeunes ne sont pas significativement différentes lorsqu'on tient compte de la clairance de la créatinine. Toutefois, la lévofloxacine étant largement excrétée par les reins, le risque de réactions toxiques pourrait être plus élevé chez les patients présentant une 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)*).

Les personnes âgées courent un risque plus élevé d'avoir des troubles de tendons sévères, dont une rupture de tendon, lors du traitement par des fluoroquinolones comme la lévofloxacine. Ce risque est encore plus important chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par des corticostéroïdes (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#)*).

Des cas sévères 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* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au cours des essais cliniques nord-américains de phase III regroupant 7 537 sujets, l'incidence d'événements indésirables survenus pendant le traitement par la lévofloxacine a été comparable à celle observée avec les agents de comparaison. La majorité des événements indésirables ont été considérés légers à modérés; on a jugé qu'ils étaient sévères 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* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte 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, 18,8 % étaient noirs. Les patients étaient traités avec la lévofloxacine pour une grande variété de maladies infectieuses (*voir* [1 INDICATIONS](#)). La durée de traitement était habituellement de 3 à 14 jours, le nombre moyen de jours de traitement était de 9,6 et le nombre moyen de doses était de 10,2. Les patients recevaient la lévofloxacine à la dose de 750 mg une fois par jour ou de 250 mg une fois par jour, ou encore à la dose de 500 mg une ou deux fois par jour. L'incidence globale, le type et la répartition des effets indésirables ont été similaires chez tous les patients traités par 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 ci-dessous présente les effets indésirables (considérés comme vraisemblablement liés au traitement) qui surviennent chez ≥ 1 % des patients traités par la lévofloxacine.

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

Systèmes ou organes	Effet indésirable	% (n = 7 537)
Infections et infestations	candidose	1
Affections psychiatriques	insomnie	4 ^a
Affections du système nerveux	céphalées	6
	étourdissements	3
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée	1
Affections gastro-intestinales	nausées	7
	diarrhée	5
	constipation	3
	douleur abdominale	2
	vomissements	2
	dyspepsie	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	éruption cutanée	2
	prurit	1
Affections des organes de reproduction et du sein	vaginite	1 ^b
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	œdème	1
	réaction au point d'injection	1
	douleur thoracique	1
^a n = 7 274		
^b n = 3 758 (femmes)		

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

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

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

Durant la période de 60 jours suivant la première dose, l'incidence des affections musculosquelettiques définies dans le protocole a été plus élevée chez les enfants traités par la lévofloxacine que dans le

groupe témoin d'enfants traités par un antibiotique autre qu'une fluoroquinolone (2,1 % p/r à 0,9 % respectivement [$p = 0,038$]). Pour 22 des 28 enfants concernés (soit 78 %), les troubles signalés ont été des arthralgies. La même observation a été faite sur la période de 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 %).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Le tableau 2 ci-dessous rapporte les effets indésirables moins fréquents, qui surviennent chez moins de < 1 % des patients traités par la lévofloxacine.

Tableau 2 - Effets indésirables moins courants (de 0,1 à 1 %) rapportés dans les essais cliniques sur la lévofloxacine

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable
Affections hématologiques et troubles du système lymphatique	anémie, thrombocytopénie, granulocytopénie
Affections cardiaques	arrêt cardiaque, palpitations, tachycardie ventriculaire, arythmie ventriculaire
Affections gastro-intestinales	gastrite, stomatite, pancréatite, œsophagite, gastro-entérite, glossite, colite pseudomembraneuse/ <i>C. difficile</i>
Affections hépatobiliaires	anomalies de la fonction hépatique, élévation du taux des enzymes hépatiques, élévation du taux des phosphatases alcalines
Affections du système immunitaire	réaction allergique
Infections et infestations	candidose génitale
Troubles du métabolisme et de la nutrition	hyperglycémie, hypoglycémie, hyperkaliémie
Affections de l'appareil musculosquelettique et du tissu conjonctif	tendinites, arthralgies, myalgies, douleurs osseuses
Affections du système nerveux	tremblements, convulsions, paresthésies, vertiges, hypertonie, hyperkinésie, 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

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

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

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

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables relevés depuis l'homologation de la lévofloxacine sont énumérés au tableau 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 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 thrombocytopenique 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, érythème
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 angio-neurotique, maladie sérique, syndrome de Kounis (syndrome coronarien aigu associé à une réaction allergique)
Investigations	allongement du temps de prothrombine, augmentation du Rapport International Normalisé (RIN), augmentation des enzymes musculaires (CPK)

Affections de l'appareil musculosquelettique et du tissu conjonctif	rupture tendineuse, lésions musculaires (y compris rupture), rhabdomyolyse, myosite, myalgie
--	--

Classe de systèmes-organes	Effet indésirable
Affections du système nerveux	anosmie, agueusie, parosmie, dysgueusie, neuropathie périphérique, 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, anévrisme et dissection aortiques, régurgitation des valvules cardiaques

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antidiabétique	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, incluant des cas de coma hypoglycémique.	On recommande de surveiller attentivement la glycémie lorsque la lévofloxacine et ces médicaments sont coadministrés.
Cyclosporine	EC	On n'a décelé aucun effet significatif de la lévofloxacine sur le pic plasmatique, l'ASC ou les autres paramètres pharmacocinétiques de la cyclosporine au cours d'une étude clinique portant sur des volontaires en bonne santé. Toutefois, la coadministration de cyclosporine et de certaines autres quinolones a donné lieu à une hausse de la concentration sérique de cyclosporine dans la population de patients. La C_{max} et la k_e ont été légèrement réduites et les valeurs de T_{max} et de $t_{1/2}$ légèrement augmentées en présence de cyclosporine, comparativement aux valeurs obtenues en l'absence de médicament concomitant, selon d'autres études. Les différences ne sont toutefois pas cliniquement significatives.	L'administration concomitante de lévofloxacine et de cyclosporine ne nécessite aucun ajustement posologique.
Digoxine	EC	Lors d'une étude clinique chez des volontaires en bonne santé, la lévofloxacine n'a pas eu d'effet significatif sur la concentration plasmatique maximale, l'ASC ou les autres paramètres pharmacocinétiques de la digoxine. L'absorption et le devenir de la lévofloxacine ont été semblables en la présence et en l'absence de digoxine.	L'administration concomitante de lévofloxacine et de digoxine ne nécessite aucun ajustement posologique. Les concentrations de digoxine doivent être surveillées de près chez les patients recevant un traitement concomitant par la digoxine.

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	T	Bien que cela n'ait pas été observé lors d'essais cliniques sur la lévofloxacine, il a été rapporté que certaines quinolones auraient une activité proconvulsivante qui se trouverait exacerbée par la 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 (<i>voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux</i>).
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. L'ASC et la t½ de la lévofloxacine étaient respectivement supérieures de 27 à 38 % et de 30 %, tandis que la clairance après administration orale (CL/F) et la clairance rénale (Cl _r) étaient inférieures de 21 à 35 % lors d'un traitement concomitant avec le probénécide ou la cimétidine comparativement à la lévofloxacine en monothérapie.	Aucun ajustement posologique n'est requis pour la lévofloxacine quand elle est administrée en concomitance avec du probénécide ou de la cimétidine, <i>mais</i> un ajustement de la dose de lévofloxacine peut être nécessaire en fonction de la fonction rénale du patient.
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 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 (<i>voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux</i>).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
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
Zidovudine	C	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 : É : étude de cas; EC : étude clinique; T : théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

On peut prendre de la lévofloxacine avec ou sans aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Des interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été déterminées.

9.7 Interactions médicament-épreuves 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.

La lévofloxacine pourrait nuire au diagnostic bactériologique de la tuberculose et donc donner des résultats faussement négatifs; par conséquent, les épreuves de dépistage de la tuberculose doivent être répétées chez le patient après la fin du traitement par LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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

topologie de l'ADN et sont vitales pour la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN.

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

10.2 Pharmacodynamie

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

Deux études ont été menées pour évaluer spécifiquement l'effet de la 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 ms, respectivement. Dans une étude qui comparait l'effet de trois antimicrobiens (n = 48), dans laquelle on mesurait la différence entre l'intervalle QTc de référence (calculé comme la moyenne des QTc mesurés 24, 20 et 16 heures et immédiatement avant le traitement) et l'intervalle QTc moyen après administration de la dose (calculé d'après des mesures prises toutes les demi-heures pendant quatre heures et 8, 12 et 24 heures après le traitement), l'effet sur l'intervalle QTc moyen correspondait à une augmentation de 3,58 ms après 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 ms et de 5,82 ms 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.

10.3 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 5 :

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

Schéma posologique	N	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	ASC ⁱ (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

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 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 q24 h i.v., patients présentant des infections	272	8,7 ± 4,0 ⁱ	ND	72,5 ± 51,2 ^{ix}	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 à 80 mL/min ^k	8	13,3 ± 3,6	ND	128 ± 37	104 ± 25	62,7 ± 15,1	7,5 ± 1,5	ND
Dose multiple q24h - Cl _{cr} 50 à 80 mL/min ^k	8	14,3 ± 3,2	ND	145 ± 36	103 ± 20	64,2 ± 16,9	7,8 ± 2,0	ND

^a hommes en bonne santé 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 ASCo-∞ à moins d'indication contraire;

^k hommes et femmes 34-54 ans;

^x ASC_{0-24h};

* 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

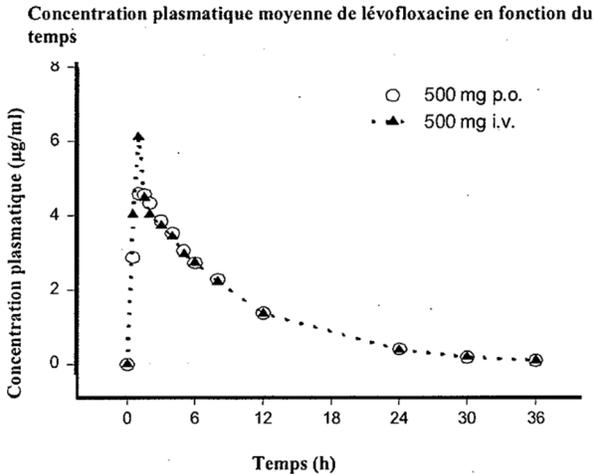
La lévofloxacine est absorbée rapidement et presque complètement après administration orale. En règle générale, les pics plasmatiques sont atteints une à deux heures après l'ingestion. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg et d'un comprimé de 750 mg est d'environ 99 % dans les deux cas, 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.

Administration intraveineuse

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

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



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.

Élimination

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

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : La pharmacocinétique de la lévofloxacine chez les patients pédiatriques n'a pas été étudiée. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.
- **Personnes âgées** : La pharmacocinétique de la lévofloxacine ne varie pas de façon significative entre les 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.
- **Origine ethnique** : La clairance corporelle totale apparente et le volume de distribution apparent n'ont pas été affectés par l'appartenance raciale lors d'une analyse de covariance effectuée sur des données provenant de 72 sujets.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude pharmacocinétique chez les sujets présentant une 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 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#), et [4.2 Posologie recommandée et ajustement 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.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

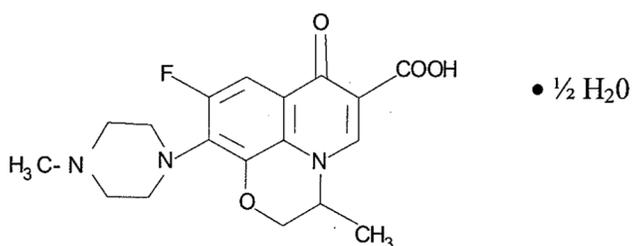
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : 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 et masse moléculaire : $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$, 370,38

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La lévofloxacine est un cristal ou une poudre cristalline blanc jaunâtre dont le point de fusion est de 226 à 227 °C. Ses valeurs de pK_a sont de 5,33 pour le pK_{a1} et de 8,07 pour le pK_{a2} . La molécule existe sous forme d'ion dipolaire (zwitterion) aux conditions de pH existant dans l'intestin grêle.

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

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

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

14 ÉTUDES CLINIQUES

Sinusite aiguë

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 6 - Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la sinusite aiguë

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets ^a (n = nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe masculin/féminin
CAPSS-232	Prospective, multicentrique, randomisée, double insu	Lévoﬂoxacine orale à 750 mg die x 5 jours	n = 389 ^b	41,7 (18 à 86)	152/237
		Lévoﬂoxacine orale à 500 mg die x 10 jours	n = 391 ^b	42,2 (18 à 85)	173/218
M92-040	Randomisée, ouverte, témoin actif	Lévoﬂoxacine orale à 500 mg die x 10 à 14 jours	n = 306	39,2 (18 à 85)	115/191
		Amoxicilline orale à 500 mg / clavulanate à 125 mg t.i.d. x 10 à 14 jours	n = 309	38,6 (18 à 84)	110/199
N93-006	Ouverte, non comparative	Lévoﬂoxacine orale à 500 mg die x 10 à 14 jours	n = 329	41,6 (18 à 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 de l'étude

Schéma thérapeutique de 5 jours

Tableau 7 - 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 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 8 - 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 (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25/27 (92,6)	26/27 (96,3)
<i>Hæmophilus influenzae</i>	19/21 (90,5)	25/27 (92,6)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10/11 (90,9)	13/13 (100,0)

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

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

Schéma thérapeutique de 10 à 14 jours

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

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

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

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

Pneumonie extra-hospitalière

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 12 - Résumé des données démographiques de la population à l'étude pour les essais cliniques sur la pneumonie extra-hospitalière

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets ^a	Âge moyen (Tranche)	Sexe masculin/féminin
CAPSS-150	Prospective, multicentrique, randomisée, double insu	Lévoﬂoxacine orale ou i.v. à 750 mg 1 f.p.j. 5 jours	n = 256 ^b	53,1 (18 à 86)	148/108
		Lévoﬂoxacine orale ou i.v. à 500 mg 1 f.p.j. x 10 jours	n = 272 ^b	55,3 (18 à 89)	162/110
K90-071	Ouverte, randomisée avec témoin actif	Lévoﬂoxacine orale à 488 mg ou i.v. à 500 mg 1 f.p.j. x 7 à 14 jours	n = 295	49,0 (18 à 87)	162/133
		Céfuroxime axétil oral à 500 mg 2 f.p.j. ou ceftriaxone sodique i.v. à 1 ou 2 g 1 f.p.j. ou fractionné en doses égales 2 f.p.j. x 7 à 14 jours	n = 295	50,3 (18 à 96)	163/132
M92-075	Ouverte et non comparative	Lévoﬂoxacine orale ou i.v. à 500 mg 1 f.p.j. x 7 à 14 jours	n = 264	51,9 (18 à 93)	146/118

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

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

Résultats de l'étude

Schéma thérapeutique de 5 jours

Tableau 13 - 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 14 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (traitement de 5 jours)

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

Schéma thérapeutique de 7 à 14 jours

Dans trois études cliniques nord-américaines, sur les 655 patients traités par la lévofoxacine pour une pneumonie extra-hospitalière, 45 cas cliniquement et microbiologiquement évaluable ont été définis comme étant sévères selon les critères de l'étude et ont répondu aux critères de l'American Thoracic Society identifiant la pneumonie extra-hospitalière sévère (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 sévère due aux légionelles se limitent à un seul patient.

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

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

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

N° de l'étude	Lévofoxacine 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 16 - Éradication microbiologique dans le cadre des études de base sur la pneumonie extra-hospitalière – Sujets microbiologiquement évaluable

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

Tableau 17 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (K90-071)

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

Tableau 18 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (M92-075)

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

Exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 19 - 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 de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets ^a	Âge moyen (Tranche)	Sexe masculin/féminin
CAPSS-197	Multicentrique, randomisée, en insu, de non-infériorité	Lévoﬂoxacine orale à 750 mg 1 f.p.j. x 5 jours	n = 187 ^b	58 (18 à 91)	93/94
		Amoxicilline orale à 875 mg / clavulanate à 125 mg 2 f.p.j. x 10 jours	n = 182 ^b	59 (20 à 85)	88/94
K90-070	Ouverte, randomisée, témoin actif	Lévoﬂoxacine orale à 488 mg 1 f.p.j. x 5 à 7 jours	n = 187	59,8 (21 à 89)	107/80
		Cefaclor oral à 250 mg 3 f.p.j. x 7 à 10 jours	n = 186	61,2 (19 à 89)	108/78
M92-024	Ouverte, randomisée, témoin actif	Lévoﬂoxacine orale à 500 mg 1 f.p.j. x 5 à 7 jours	n = 248	51,7 (18 à 97)	124/124
		Céfuroxime axétil oral à 250 mg 2 f.p.j. 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 VEMS1 < 50 % de la valeur prévue ou un VEMS1 se situant entre 50 et 65 % de la valeur prévue, avec > 4 exacerbations au cours des 12 mois précédant l'étude et/ou une comorbidité significative. Environ la moitié (48,2 %) des participants étaient des fumeurs avec une consommation moyenne de 42,4 paquets-années.

Résultats de l'étude

Schéma thérapeutique de 5 jours

Tableau 20 - 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 21 - Taux d'éradication microbiologique chez des sujets microbiologiquement évaluables

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

Schéma thérapeutique de 7 jours

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

N° de l'étude	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 23 - Éradication microbiologique dans le cadre d'études de base sur l'exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne - Sujets microbiologiquement évaluable

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

Tableau 24 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (K90-070)

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

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

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

Pneumonie nosocomiale

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 26 - Résumé des données démographiques de la population à l'étude pour les essais cliniques sur la pneumonie nosocomiale

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets ^a	Âge moyen (Tranche)	Sexe Masculin/féminin
CAPSS-117	Multicentrique, randomisée, ouverte, 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 à 93)	161/59
		Imipénem/cilastatine i.v. à 0,5-1 g q6-8h pendant > 3 jours avec passage à ciproﬂoxacine orale à 750 mg q12h à la discrétion de l'investigateur (7 à 15 jours au total)	n = 218	55,5 (18 à 93)	154/64

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

Tableau 27 - 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 28 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (CAPSS-117)

Agent pathogène	Lévoﬂoxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	14/21 (66,7)	13/19 (68,4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10/17 (58,8)	5/17 (29,4)
<i>Hæmophilus influenzae</i>	13/16 (81,3)	14/15 (93,3)
<i>Escherichia coli</i>	10/12 (83,3)	7/11 (63,6)

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9/11 (81,8)	6/7 (85,7)
<i>Serratia marcescens</i>	9/11 (81,8)	2/7 (28,6)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)

Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 29 - Résumé des données démographiques de la population à l'étude pour les essais cliniques sur les infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées

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

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

Résultats de l'étude

Tableau 30 - Succès clinique^a dans le cadre d'études de base sur les infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées – Sujets cliniquement évaluables

N° de l'étude	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 31 - Éradication microbiologique dans le cadre d'études de base sur les infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées – Sujets microbiologiquement évaluables

N° de l'étude	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 32 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (K90-075)

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

Tableau 33 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (L91-031)

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

Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 34 - 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 de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets ^a	Âge moyen (Tranche)	Sexe masculin/féminin
LOFBIV-SSS-040	Multicentrique, randomisée ouverte, témoin actif	Lévofloxacine orale ou i.v. à 750 mg die x 7 à 14 jours	n = 200	51,9 (18 à 90)	126/74
		Ticarilline/clavulanate i.v. à 3,1 g toutes les 4 à 6 h, seuls ou suivis d'amoxicilline/clavulanate à 875 mg b.i.d. (7 à 14 jours au total)	n = 199	49,8 (18 à 90)	117/82

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

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

Critères 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 évaluable

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

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

Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite aiguë

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 37 - 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 de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets ^a	Âge moyen (Tranche)	Sexe masculin/féminin
CAPSS-349	Multicentrique, randomisée, double insu	Lévofoxacine i.v. à 750 mg et/ou lévofoxacine orale à 750 mg 1 f.p.j. x 5 jours	n = 537 ^b	54,0 (18 à 94)	207/330
		Ciprofloxacine i.v. à 400 mg et/ou ciprofloxacine orale à 500 mg 2 f.p.j. x 10 jours	n = 556 ^b	54,4 (18 à 93)	220/336
L91-058	Double insu, randomisée, témoin actif	Lévofoxacine orale à 250 mg 1 f.p.j. x 10 jours	n = 285	51,7 (18 à 95)	117/168
		Ciprofloxacine orale à 500 mg 2 f.p.j. x 10 jours	n = 282	49,7 (18 à 93)	112/170

L91-059	Randomisée, ouverte, témoin actif	Lévoﬂoxacine orale à 250 mg 1 f.p.j. x 7 à 10 jours	n = 326	62,5 (19 à 92)	124/202
		HCl de loméﬂoxacine oral à 400 mg 1 f.p.j. x 14 jours	n = 324	59,9 (18 à 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 38 - 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 39 - 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 1 f.p.j. 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	3,2	(-2,5 à 8,9)
	IUC	154/185 (83,2 %)	144/165	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 ($\geq 10^5$ 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 ($\geq 10^5$ 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 40 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène lors de la visite après le traitement

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

Tableau 41 - Taux de rechute lors de la visite après traitement^a

	<i>Lévofloxacine à 750 mg x 5 jours</i>	<i>Témoin</i> <i>n/N (%)</i>
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 42 - 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 43 - Éradication microbiologique 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	164/177 (92,7)	159/171 (93,0)	(-5,4 à 6,0)
L91-059	198/209 (94,7)	189/204 (92,6)	(-7,0 à 2,8)

Tableau 44 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (L91-058)

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

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

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

Infections urinaires non compliquées

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 46 - 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 de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets ^a	Âge moyen (Tranche)	Sexe masculin/féminin
LOFBO-UTI-060	Multicentrique, randomisée, témoin actif, double insu	Lévofoxacine orale à 250 mg die x 3 jours	n = 298	31,3 (18 à 57)	0/298
		Ofloxacine orale à 200 mg b.i.d. x 3 jours	n = 296	32,0 (18 à 71)	0/296

* Sujets inclus et randomisés dans le groupe recevant le traitement

Résultats de l'étude

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

Critères de jugement	Lévofoxacine 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 48 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population microbiologiquement évaluable (LOFBO-UTI-060)

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

Prostatite bactérienne chronique

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 49 - Résumé des données démographiques de la population à l'étude pour les essais cliniques sur la prostatite bactérienne chronique

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets ^a	Âge moyen (Tranche)	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 à 81)	197/0
		Ciprofloxacine orale à 500 mg b.i.d. x 28 jours	n = 180	51,5 (19 à 83)	180/0

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

Résultats de l'étude

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

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

Agent pathogène	Lévofloxacine n/N (%)	Témoin n/N (%)
<i>Escherichia coli</i>	14/15 (93,3)	9/11 (81,8)

<i>Enterococcus faecalis</i>	39/54 (72,2)	34/45 (75,6)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20/24 (83,3)	26/29 (89,7)

15 MICROBIOLOGIE

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

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

Tableau 52 - Activité in vitro de la lévofloxacine contre des isolats cliniques

Micro-organisme	(Nombre)	CMI (µg/mL)		
		50 %	90 %	Intervalle
<i>Acinetobacter baumannii</i>	(57)	0,120	16,000	0,060 à > 16,000
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	(48)	0,250	0,250	0,030 à 64,000
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	(10)	0,250	0,250	0,125 à 0,500
<i>Citrobacter diversus</i>	(20)	0,030	0,030	0,015 à 0,060
<i>Citrobacter freundii</i>	(50)	0,060	1,000	0,015 à 8,000
<i>Enterobacter spp.</i>	(200)	0,060	0,500	≤ 0,008 à > 16,000
<i>Enterobacter aerogenes</i>	(44)	0,250	0,2500	0,060 à 2,000
<i>Enterobacter agglomerans</i>	(13)	0,250	0,250	0,060 à 0,500
<i>Enterobacter cloacae</i>	(97)	0,250	0,2500	0,025 à 16,000
<i>Enterococcus spp.</i>	(162)	16,000	> 16,000	0,500 à > 16,000
<i>Enterococcus (Streptococcus) faecalis</i>	(122)	1,000	16,000	0,250 à 64,000
<i>Escherichia coli</i>	(817)	0,030	0,060	≤ 0,008 à > 16,000
<i>Haemophilus influenzae</i>	(94)	0,015	0,015	≤ 0,008 à 0,030
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	(127)	0,250	0,250	0,015 à 1,000
<i>Haemophilus parahemolyticus</i>	(12)	0,250	0,250	0,008 à 0,250
<i>Klebsiella spp.</i>	(345)	0,060	1,000	0,015 à 16,000
<i>Klebsiella oxytoca</i>	(43)	0,250	0,250	0,030 à 2,000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(225)	0,250	0,2500	0,060 à 18,000
<i>Legionella pneumophila</i>	(10)		0,030	0,0079 à 0,030
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	(110)	0,250	0,250	0,0150 à 1,000

Micro-organisme	(Nombre)	CMI (µg/mL)		
		50 %	90 %	Intervalle
<i>Morganella morganii</i>	(43)	0,060	1,000	0,0150 à > 16,000
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	(60)	0,250	0,500	0,250 à 0,500
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	(47)	< 0,008	0,016	≤ 0,008 à 0,060
<i>Neisseria meningitidis</i>	(13)	0,250	0,250	0,250 à 0,500
<i>Proteus and Providencia spp.</i>	(36)	0,060	1,000	0,015 à > 16,000
<i>Proteus mirabilis</i>	(123)	0,060	0,120	0,015 à 4,000
<i>Proteus vulgaris</i>	(14)	0,250	0,250	0,250 à 0,500
<i>Pseudomonas aeruginosa*</i>	(378)	1,000	8,000	0,030 à > 16,000
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	(17)	0,500	2,000	0,250 à 4,000
<i>Salmonella spp.</i>	(10)	0,060	0,060	0,060 à 0,250
<i>Serratia spp.</i>	(65)	0,120	0,500	0,030 à > 16,000
<i>Serratia marcescens</i>	(42)	0,250	1,000	0,125 à 4,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	(565)	0,250	0,500	0,125 à 32,000
<i>Staphylococcus aureus</i> , méthicillino-résistant (SAMR)**	(25)	0,250	0,500	0,120 à 1,000
<i>Staphylococcus aureus</i> , méthicillino-sensible (SAMS)	(25)	0,250	0,500	0,120 à 0,500
<i>Staphylococcus aureus</i> , oxacillino- résistant	(62)	8,000	> 16,000	0,120 à > 16,000
<i>Staphylococcus aureus</i> , oxacillino-sensible	(367)	0,120	0,500	0,030 à 16,000
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(47)	0,250	8,000	0,250 à 32,000
<i>Staphylococcus epidermidis</i> méthicillino- résistant (SEMR)	(14)	0,250	0,250	0,120 à 0,500
<i>Staphylococcus epidermidis</i> méthicillino- sensible (SEMS)	(12)	0,250	1,000	0,250 à 1,000
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	(16)	0,500	1,000	0,250 à 2,000
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	(43)	2,000	16,000	0,250 à 16,000
<i>Streptococcus</i> (groupe viridans)	(8)	0,750	1,000	0,250 à 1,000
<i>Streptococcus</i> (groupe C)	(28)	0,500	1,000	0,250 à 2,000
<i>Streptococcus</i> (groupe G)	(34)	0,500	1,000	0,250 à 2,000
<i>Streptococcus agalactiae</i>	(96)	1,000	2,000	0,500 à 2,000
<i>Streptococcus milleri</i>	(35)	0,500	1,000	0,250 à 4,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(99)	1,000	1,000	0,500 à 2,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , pénicillino-sensible (CMI ≤ 0,06 µg/mL) [†]	(2 699)	0,500	1,000	≤ 0,004 à > 8,000

Micro-organisme	(Nombre)	CMI (µg/mL)		
		50 %	90 %	Intervalle
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , pénicillino-résistant (CMI ≥ 2,0 µg/mL) [‡]	(538)	0,500	1,000	≤ 0,004 à 2,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , clarithromycino-sensible (CMI ≤ 0,25 µg/mL) [‡]	(502)	0,500	1,000	0,250 à > 16,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , clarithromycino-résistant (CMI ≥ 1,0 µg/mL) [‡]	(136)	1,000	2,000	0,12 à 16,000
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , érythromycino-résistant (CMI ≥ 1,0 µg/mL) [‡]	(27)	1,000	1,000	0,500 à 16,000
<i>Streptococcus pyogenes</i>	(87)	0,500	1,000	0,250 à 2,000
<i>Streptococcus sanguis</i>	(19)	1,000	2,000	0,250 à 2,000

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

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

[‡] Selon la classification du NCCLS

La lévofloxacine n'est pas active contre *Treponema pallidum* (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#), 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 de concentrations étalonnées de poudre de lévofloxacine. Les résultats doivent être interprétés selon les critères suivants :

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

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

Pour *Hæmophilus influenzae* 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 influenzae* 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 pneumoniae*^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)
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	0,25 à 2
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0,008 à 0,06
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 35218	0,015 à 0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	0,5 à 4
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	0,06 à 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247 ^c	0,008 à 0,03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619 ^d	0,5 à 2

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

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

Méthodes de diffusion

Les méthodes quantitatives qui reposent sur la mesure du diamètre de la zone d'inhibition fournissent également une estimation reproductible de la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Une de ces techniques standardisées*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 *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria gonorrhoeae* :

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

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

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

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

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

Pour *Streptococcus pneumoniae*^f :

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

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

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

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)
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	29 à 37
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	19 à 26
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	25 à 30
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247 ^g	32 à 40
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619 ^h	20 à 25

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

^h Cet intervalle de référence ne s'applique qu'à *S. pneumoniae* ATCC 49619 soumis à la méthode des disques utilisant la gélose de Mueller-Hinton enrichie de 5 % de sang de mouton et incubée à 5 % de CO₂.

* RÉFÉRENCES

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, 4^e édition, 1997.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, 6^e édition, 1997.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : 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 53 - Sommaire des études de toxicité aiguë

SOUCHE / ESPÈCE	NOMBRE D'ANIMAUX PAR GROUPE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ mg/kg	PRINCIPAUX SIGNES DE TOXICITÉ
Souris	M-0 F-10	p.o.	1 881 1 803	↓ de l'activité locomotrice, ptosis, dépression respiratoire, tremblements, convulsions
Souris	M-10	p.o.	1 943	↓ de l'activité locomotrice, ptosis, prostration, tremblements, convulsions
Rat	M10 F-10	p.o.	1 478 1 507	salivation, ptosis, ↓ de l'activité locomotrice, tremblements, convulsions, dépression respiratoire
Rat	M-10	p.o.	1 754	
Singe	F-2	p.o.	> 250	selles molles, ↓ transitoire du nombre de plaquettes et ↑ du poids corporel à 250 mg/kg; ↑ transitoire du taux de

SOUCHE/ ESPÈCE	NOMBRE D'ANIMAUX PAR GROUPE	VOIE	DL ₅₀ mg/kg	PRINCIPAUX SIGNES DE TOXICITÉ
				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, larmolement, vomissements, léthargie et tremblements. ↑ du nombre d'hématies, du nombre de leucocytes, des taux d'ALT et de PAL et ↓ du taux de P au jour 2; normalisation des valeurs au jour 8
Singe	F-2	i.v.	> 200	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.

Tableau 54 - 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.
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 ♀), ↓ de β-globuline (rats traités), d'α-globuline (♀ traitées), de Cl ⁻ (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

Tableau 54 - Résumé des études de toxicité subchronique

Espèce Âge/groupe/nombre Sexe/groupe	Voie d'administration Posologie Durée	Résultats
		≥ 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 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	i.v. 0, 2, 4, 15, 60	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

Tableau 54 - Résumé des études de toxicité subchronique

Espèce Âge/groupe/nombre Sexe/groupe	Voie d'administration Posologie Durée	Résultats
5 groupes 3 ♀/groupe	2 semaines	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.
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 groupes 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.

Tableau 54 - Résumé des études de toxicité subchronique

Espèce Âge/groupe/nombre Sexe/groupe	Voie d'administration Posologie Durée	Résultats
		NOAEL = 10 mg/kg/jour. IT = 1,4.

A/G : rapport albumine/globuline; ALT : alanine-aminotransférase; AST : aspartate-aminotransférase; CA : consommation alimentaire; CE : consommation d'eau; Cl : chlore; Fe : fer; 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); K⁺ : potassium; M:E : myéloïdes:érythroïdes; Micro : observations macroscopiques et microscopiques; NOAEL : niveau sans effet nocif observé; P : phosphore; PAL : phosphatase alcaline; PC : poids corporel; Posologie : mg/kg/jour

Cancérogénicité :

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 préneoplasiques ou néoplasiques après un prétraitement à l'aide de plusieurs produits carcinogènes à large spectre.

Génotoxicité :

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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

Étude ^a	Toxicité parentale	Embryotoxicité/ fœtotoxicité	Tératogénicité
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
--	--	--	--------

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

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

Tableau 56 - Segment II : 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, alopecie, poil en mauvais état, selles molles, hyperurésie et/ou larmolement à 90 et 810 mg/kg. ↓ du gain pondéral à 810 mg/kg, ↓ de la CA à ≥ 90 mg/kg, ↑ de la CE à 810 mg/kg, hypertrophie du cæcum à ≥ 90 mg/kg. NOAEL = 10 mg/kg/jour.	Aucun effet sur la survie, le délai de sevrage, la maturation sexuelle, le développement ou la capacité de reproduction chez la génération F ₁ . ↓ du PC moyen des ratons à la naissance (♂ et ♀) aux jours 63-77 après la parturition (♀) à 810 mg/kg. ↑ de la mortalité fœtale et ↓ du poids des fœtus à 810 mg/kg. La toxicité maternelle à 810 mg/kg a entraîné le retard de l'ossification du sternum, des métatarses, des	Aucune

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.	Aucun effet indésirable. NOAEL = 50 mg/kg/jour (fœtus).	Aucune
Voie intraveineuse, lapin 0, 6,25, 12,5, 25 mg/kg/jour 20  /groupe	↓ transitoire du PC et de la CA à 25 mg/kg au début de la gestation (jours 6-9). NOAEL = 12,5 mg/kg/jour (toxicité maternelle).	Aucun effet indésirable. NOAEL = 25 mg/kg/jour (toxicité sur le développement).	Aucune

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

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

Tableau 57 - Segment III : Études périnatales et postnatales

Étude	Toxicité maternelle	Embryotoxicité/fœtotoxicité	Parturition/croissance et survie
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

Toxicologie particulière :

Potentiel arthropathique

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

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

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

Phototoxicité

Dans une étude sur la tuméfaction de l'oreille de souris, la 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.

Crystallurie

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 μ M. Aux doses thérapeutiques de 250, 500 et 750 mg de lévofloxacine, la concentration plasmatique maximale libre allait de 6 μ M 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 (MAP₉₀) n'a pas été affectée significativement par la lévofloxacine à 0,3 et 3,0 mg/kg i.v.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE (solution 5 mg/mL), numéro de contrôle 279109, monographie de produit, Pfizer Canada ULC (13 février 2024)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE

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

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

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

Voir la rubrique **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE** des présents **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS** afin d'obtenir plus d'information et toute la liste des symptômes possibles.

Consultez votre médecin pour savoir si ce médicament vous convient.

Pourquoi utilise-t-on LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE?

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

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

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

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE appartient à un groupe d'antibiotiques, appelés quinolones, qui :

- arrêtent la croissance des bactéries;

- tuent les bactéries;
- réduisent l'infection.

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

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

Ingrédient médicinal : lévofloxacine

Ingrédients non médicinaux : dextrose, eau pour préparations injectables

De l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium en solution peuvent avoir été ajoutés pour l'ajustement du pH.

LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Sacs de plastique pour usage unique renfermant une solution de lévofloxacine prémélangée prête à utiliser, dans du dextrose à 5 % (D₅W) dans les présentations suivantes :

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

N'utilisez pas LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE dans les cas suivants :

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

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

- vous avez un anévrisme de l'aorte, c'est-à-dire un gonflement anormal de la paroi d'un gros vaisseau sanguin appelé aorte.
- vous présentez ou un membre de votre famille présente une affection appelée maladie anévrismale, qui est un gonflement anormal de la paroi d'un gros vaisseau sanguin.
- vous avez une dissection de l'aorte, c'est-à-dire une déchirure de la paroi de l'aorte.
- vous avez des problèmes de valvules cardiaques (phénomène appelé *réurgitation*) ou avez déjà eu une infection du cœur (endocardite infectieuse).
- vous avez l'une des affections suivantes : syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes, syndrome de Behçet, syndrome de

Turner, polyarthrite rhumatoïde ou syndrome de Sjögren.

- votre tension artérielle est élevée.
- vous faites de l'athérosclérose, c'est-à-dire un durcissement de vos vaisseaux sanguins.
- votre fonction rénale est réduite.
- vous avez des antécédents de crises convulsives.
- vous avez déjà eu des problèmes de tendon liés à la prise d'antibiotiques de la classe des quinolones.
- vous avez eu des problèmes de rythme cardiaque ou de fréquence cardiaque, ou encore de faibles taux de potassium.
- vous avez une affection qui entraîne de la faiblesse musculaire (myasthénie grave).
- vous avez des symptômes de faiblesse musculaire, y compris de la difficulté à respirer (p. ex. essoufflement).
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir.
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. La lévofloxacine peut être transmise au bébé par le lait maternel. Consultez votre médecin pour savoir comment nourrir votre bébé pendant votre traitement par LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE.

Autres mises en garde

Douleur, enflure ou inflammation des articulations

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

Anévrisme et dissection de l'aorte

Les quinolones, ce qui comprend LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE, ont été associées à une hypertrophie ou un « gonflement » de la paroi d'un gros vaisseau sanguin (anévrisme aortique ou anévrisme périphérique d'un gros vaisseau) et à une dissection de l'aorte (déchirure de la paroi de l'aorte). La déchirure d'un vaisseau sanguin est plus fréquente chez les personnes qui prennent également des corticostéroïdes. Le risque que ces problèmes surviennent est plus élevé si :

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

- votre tension artérielle est élevée ou vous faites de l'athérosclérose.

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

Variation de la quantité de sucre dans le sang

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

Conduite de véhicules ou utilisation de machines

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

Sensibilité à la lumière

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

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

- Agents antidiabétiques.
- Digoxine utilisée pour traiter des maladies cardiaques.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour soulager la douleur, réduire l'inflammation ou faire baisser la fièvre.
- Probenécide[¶] utilisé pour traiter la goutte.
- Cimétidine utilisée pour traiter les brûlures d'estomac et les ulcères d'estomac.
- Théophylline utilisée pour traiter l'asthme et d'autres maladies pulmonaires.
- Warfarine utilisée pour prévenir les caillots de sang (anticoagulant ou médicament qui éclaircit le sang).
- Certains médicaments comme l'érythromycine, la clarithromycine, la quinidine, le procaïnamide, l'amiodarone, le sotalol, le cisapride[¶], les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques et

d'autres peuvent augmenter le risque d'anomalie des pulsations cardiaques s'ils sont pris avec LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE. Ne prenez aucun de ces médicaments en même temps que LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE à moins que votre médecin ne vous dise qu'il n'y a pas de problème.

- De nombreux antiacides et suppléments en multivitamines/minéraux contenant du calcium, du magnésium, de l'aluminium, du fer, du zinc ou du sucralfate peuvent empêcher LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE d'agir correctement. Vous devez prendre LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE soit deux heures avant, soit deux heures après la prise de ces produits.
- LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE pourrait fausser les résultats des tests de dépistage de la tuberculose et des tests urinaires de dépistage des opiacés. Informez votre professionnel de la santé que vous recevez un traitement par LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE si l'on vous fait passer des tests de dépistage de la tuberculose ou des tests urinaires de dépistage des opiacés.

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

Comment LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE s'administre-t-il?

- Les antibiotiques comme LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE sont utilisés pour traiter les infections bactériennes seulement. Ils ne traitent pas les infections virales.
- Bien que vous puissiez vous sentir mieux dès les premiers jours du traitement, il est important de continuer à utiliser LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE en suivant les instructions à la lettre. Communiquez avec votre médecin si votre infection s'aggrave pendant votre traitement par LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE.
- L'utilisation abusive ou inappropriée de LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par le médicament (résistance). Cela signifie que LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE pourrait ne pas fonctionner pour vous lors d'une utilisation ultérieure.
- Buvez beaucoup de liquides pendant votre traitement par LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE. Il est important que vous restiez hydraté pendant votre traitement par LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE.

Dose habituelle pour adultes :

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

Surdose

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

Dose omise

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

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

Lorsque vous prenez ou recevez LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Douleur abdominale
- Constipation
- Difficultés à dormir
- Étourdissements
- Flatulence
- Maux de tête
- Nausées
- Cauchemars
- Éruption cutanée
- Vaginite chez les femmes
- Vomissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation de l'intestin) : les symptômes comprennent une diarrhée sévère (selles liquides ou sanguinolentes), de la fièvre et une douleur ou une sensibilité abdominale. Si vous prenez actuellement ou avez récemment pris des antibiotiques et présentez une diarrhée, communiquez avec votre médecin même si la diarrhée est relativement légère.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Anévrisme de l'aorte (gonflement anormal de la paroi d'un gros vaisseau sanguin appelé aorte) / dissection de l'aorte (déchirure de la paroi de l'aorte) : étourdissements, perte de connaissance, sensation pulsatile dans l'abdomen, douleur sévère et soudaine à l'abdomen, à la poitrine ou au dos.			√
Palpitations cardiaques (pulsations rapides) ou évanouissements			√
Douleur, gonflement ou rupture de tendon			√
Aggravation de la faiblesse musculaire ou des problèmes respiratoires			√
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, difficulté à respirer ou à avaler, gonflement du visage, de la langue ou de la gorge			√
Syndrome de Kounis (affection cardiaque grave causée par une réaction allergique) : douleur à la poitrine, gêne à la poitrine au moment d'avaler, essoufflement, perte de conscience, maux de tête, sensation de malaise général, nausées, vomissements, démangeaisons, évanouissement			√
Neuropathie (problèmes aux nerfs) : douleur, sensation de brûlure, fourmillements, engourdissements, faiblesse			√
Si vous êtes diabétique et que vous faites une réaction hypoglycémique			√

Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : soif, besoin fréquent d'uriner, faim, nausées et étourdissements, battements de cœur rapides, fourmillements, tremblements, nervosité, transpiration, manque d'énergie		√	
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : soif accrue, besoin fréquent d'uriner, peau sèche, maux de tête, vue brouillée et fatigue		√	
Problèmes au foie : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la région de l'estomac, nausées ou vomissements, urine anormalement foncée, fatigue inhabituelle, perte d'appétit inexplicée			√
Problèmes de santé mentale : anxiété, confusion, dépression, sentiment d'agitation, nervosité ou agitation, pensées ou comportements suicidaires, hallucinations, incapacité de penser clairement ou de porter attention, perte de mémoire, paranoïa ou perte de contact avec la réalité		√	
Problèmes neurologiques : crises d'épilepsie (convulsions), tremblements			√
Encéphalopathie (élévation de la pression à l'intérieur du crâne) : vision double ou vision trouble, maux de tête, nausées		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<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 le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

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

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

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

Pour en savoir plus sur LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.hikma.com>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-656-0793.

Le présent feuillet a été rédigé par Hikma Canada Limited.

Dernière révision : 3 octobre 2024