

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

<sup>Pr</sup> **PRO-LEVOFLOXACIN**

Comprimés de lévofloxacine

Comprimés à 250 mg, 500 mg et 750 mg de lévofloxacine (sous forme de lévofloxacine hémihydratée), voie orale

Norme du fabricant

Agent antibactérien

PRO DOC LTÉE.  
2925, boul. Industriel  
Laval, Québec  
H7L 3W9

Date d'approbation initiale :  
26 novembre 2013

Date de révision :  
Le 3 février 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 302401

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

|   |         |
|---|---------|
| <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire</a>       | 02/2026 |
| <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance</a> | 02/2026 |

## TABLE DES MATIÈRES

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

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

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 8.2.1     | Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....                                | 20        |
| 8.3       | Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....                             | 21        |
| 8.4       | Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives ..... | 22        |
| 8.5       | Effets indésirables observés après la mise en marché.....  | 22        |
| <b>9</b>  | <b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>  | <b>24</b> |
| 9.2       | Aperçu des interactions médicamenteuses.....   | 24        |
| 9.4       | Interactions médicament-médicament .....   | 24        |
| 9.5       | Interactions médicament-aliment .....  | 28        |
| 9.6       | Interactions médicament-plante médicinale.....   | 28        |
| 9.7       | Interactions médicament-tests de laboratoire .....   | 29        |
| <b>10</b> | <b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>  | <b>29</b> |
| 10.1      | Mode d'action .....  | 29        |
| 10.2      | Pharmacodynamie .....  | 29        |
| 10.3      | Pharmacocinétique .....  | 31        |
| <b>11</b> | <b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>  | <b>38</b> |
| <b>12</b> | <b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>  | <b>38</b> |
|           | <b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>   | <b>39</b> |
| <b>13</b> | <b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>  | <b>39</b> |
| <b>14</b> | <b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>  | <b>40</b> |
| 14.1      | Essais cliniques par indication .....  | 40        |
| 14.2      | Études de biodisponibilité comparatives.....   | 57        |
| <b>15</b> | <b>MICROBIOLOGIE .....</b>   | <b>58</b> |
| <b>16</b> | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>   | <b>64</b> |
| <b>17</b> | <b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>  | <b>75</b> |
|           | <b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>   | <b>76</b> |

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

### 1 INDICATIONS

PRO-LEVOFLOXACIN (comprimés de lévofloxacine) est indiqué pour le traitement des adultes présentant des infections bactériennes mentionnées ci-dessous et causées par les souches sensibles des micro-organismes cités.

- Pour réduire l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de PRO-LEVOFLOXACIN et d'autres agents antibactériens, PRO-LEVOFLOXACIN ne doit être utilisé que pour traiter des infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des tests de sensibilité ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou 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*.

**Réserver l'emploi de PRO-LEVOFLOXACIN aux cas pour lesquels il n'existe aucune autre option thérapeutique et dont le tableau clinique correspond au diagnostic de sinusite bactérienne aiguë<sup>1</sup>.**

- **Infections des voies respiratoires inférieures**

Exacerbations aiguës d'origine bactérienne de bronchite chronique (légères à modérées) causées par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Hæmophilus influenzae*, *Hæmophilus parainfluenzæ* ou *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. **PRO-LEVOFLOXACIN ne doit pas être prescrit aux patients présentant une exacerbation aiguë d'une maladie pulmonaire obstructive chronique simple/non compliquée (c'est-à-dire aux patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique d'origine bactérienne sans facteurs de risque sous-jacents)<sup>2</sup>.**

Pneumonie extra-hospitalière (infections légères, modérées ou graves) causée par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (y compris les souches pénicillino-résistantes), *Hæmophilus influenzae*, *Hæmophilus parainfluenzæ*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ou *Mycoplasma pneumoniae* (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Pneumonie nosocomiale causée par *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hæmophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*. Un traitement d'appoint devrait être

<sup>1</sup> Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. Desrosiers et al. Allergy, Asthma and Clinical Immunology, 2011, 7:2

<sup>2</sup> 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.

entrepris en fonction des indications cliniques. 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 beta-lactamine qui agit contre *Pseudomonas*.

**PRO-LEVOFLOXACIN n'est pas indiqué pour le traitement de la bronchite aiguë.**

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

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

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

- **Infections urinaires**

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

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

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

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

**En cas de cystite bactérienne aiguë non compliquée, il faut limiter l'utilisation de PRO-LEVOFLOXACIN aux situations où il n'existe aucune autre option de traitement. Avant le début du traitement, il faut procéder à une culture d'urine pour vérifier la sensibilité à la lévofloxacine.**

Des cultures et des épreuves de sensibilité appropriées doivent être effectuées avant d'amorcer le traitement afin d'isoler et d'identifier les microorganismes 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 ; une fois les résultats disponibles, le traitement approprié doit être poursuivi.

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

## 1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité dans la population pédiatrique (< 18 ans) n'ont pas été démontrées ; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (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 et états pathologiques particuliers](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

- Les comprimés de PRO-LEVOFLOXACIN sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, aux agents antimicrobiens de la famille des quinolones, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- La lévofloxacine est également contre-indiquée chez les personnes qui ont des antécédents de tendinite ou de rupture de tendon associés à l'emploi d'un antibiotique de la famille des quinolones.

## 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

### Mises en garde et précautions importantes

- **Les fluoroquinolones, y compris les comprimés de lévofloxacine, ont été associées à des effets indésirables invalidants et possiblement persistants. A ce jour, ces effets comprennent notamment les suivants : tendinite, rupture de tendon, neuropathie périphérique et effets neuropsychiatriques.**
- On a démontré que la lévofloxacine allongeait l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme de certains patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).
- Des réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques graves ont été signalées chez des patients recevant une quinolone, y compris la lévofloxacine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance](#)).
- Des crises convulsives peuvent être associées au traitement par des quinolones. PRO-LEVOFLOXACIN doit être utilisé avec prudence en présence d'un trouble du SNC, confirmé ou soupçonné, prédisposant aux crises convulsives ou susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)).
- Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il faut éviter d'administrer de la lévofloxacine aux patients ayant des antécédents connus de myasthénie grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculo-squelettique](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Le schéma posologique des comprimés de PRO-LEVOFLOXACIN pour les patients ayant une fonction rénale normale (ClCr > 80 mL/min) est décrit dans le tableau posologique suivant. Dans le cas des patients présentant une fonction rénale (ClCr < 80 mL/min), se reporter à la sous-section [Dysfonction rénale](#)).

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### Patients ayant une 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 les infections graves) |
|   | 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 AGENTS PATHOGÈNES DÉSIGNÉS (voir [1 INDICATIONS](#)).

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

- \*\*\* L'efficacité d'un schéma de 750 mg par jour administré pendant 5 jours s'est avérée non inférieure à celle d'un schéma de 500 mg par jour pendant 10 jours. On n'a pas fait de comparaison entre le schéma de 750 mg par jour pendant 5 jours et le schéma de 500 mg par jour pendant 11 à 14 jours.
- \*\*\*\* L'efficacité de ce choix de 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 cloacae* et *Pseudomonas aeruginosa*.

### Patients avec une insuffisance 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, Rénal](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

Les ajustements posologiques recommandés en présence d'une insuffisance rénale reposent sur les données recueillies à partir d'une étude clinique portant sur l'innocuité et la pharmacocinétique chez des insuffisants rénaux traités avec une dose orale unique de 500 mg de lévofloxacine. Aucune expérience clinique n'a été menée dans 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 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.

| Fonction rénale   | Dose initiale                                    | Dose subséquente |
|---|--|------------------|
| <b>Sinusite aiguë/exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne/pneumonie extra-hospitalière/infections de la peau et des annexes cutanées non compliquées/prostatite bactérienne chronique</b>   |  |                  |
| Cl <sub>Cr</sub> de 50 à 80 mL/min  | Aucune modification posologique n'est nécessaire |                  |
| Cl <sub>Cr</sub> de 20 à 49 mL/min  | 500 mg   | 250 mg q24h      |
| Cl <sub>Cr</sub> de 10 à 19 mL/min  | 500 mg   | 250 mg q48h      |
| Hémodialyse   | 500 mg   | 250 mg q48h      |
| DPCA  | 500 mg   | 250 mg q48h      |
| <b>Infections urinaires compliquées/pyélonéphrite aiguë</b>   |  |                  |
| Cl <sub>Cr</sub> ≥ 20 mL/min  | Aucune modification posologique n'est nécessaire |                  |
| Cl <sub>Cr</sub> de 10 à 19 mL/min  | 250 mg   | 250 mg q48h      |
| <b>Infections de la peau et des annexes cutanées compliquées/pneumonie nosocomiale/pneumonie extra-hospitalière/exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne/sinusite aiguë/infections urinaires compliquées/pyélonéphrite aiguë d'origine bactérienne</b> |  |                  |

| Fonction rénale                             | Dose initiale                                    | Dose subséquente |
|---|--|------------------|
| Cl <sub>Cr</sub> de 50 à 80 mL/min          | Aucune modification posologique n'est nécessaire |                  |
| Cl <sub>Cr</sub> de 20 à 49 mL/min          | 750 mg   | 750 mg q48h      |
| Cl <sub>Cr</sub> de 10 à 19 mL/min          | 750 mg   | 500 mg q48h      |
| Hémodialyse                                 | 750 mg   | 500 mg q48h      |
| DPCA  | 750 mg   | 500 mg q48h      |
| <b>Infections urinaires non compliquées</b> | Aucune modification posologique n'est nécessaire |                  |

Cl<sub>Cr</sub> = clairance de la créatinine

DPCA = Dialyse péritonéale continue ambulatoire

Lorsque seul le taux de créatinine sérique est connu, la formule suivante peut être utilisée pour estimer la clairance de la créatinine.

$$\begin{aligned} \text{Hommes :} \quad & \text{Clairance de la créatinine (mL/min)} \\ & = \frac{\text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) \times 1,2}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})} \end{aligned}$$

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

La créatinine sérique doit indiquer un état d'équilibre de la fonction rénale.

#### 4.4 Administration

##### Comprimés

PRO-LEVOFLOXACIN peut se prendre à jeun ou avec des aliments. Les doses doivent être administrées au moins deux heures avant ou deux heures après la prise d'antiacides contenant du calcium, du magnésium ou de l'aluminium, ou la prise de sucralfate, de cations métalliques comme le fer, de préparations multivitaminiques contenant du zinc ou d'autres produits contenant l'un de ces composants.

##### 4.5 Dose oubliée

Il ne faut pas prendre une dose supérieure à celle prescrite de PRO-LEVOFLOXACIN, même après avoir oublié une dose.

#### 5 SURDOSAGE

En cas de surdosage aigu, l'administration de charbon activé peut aider à éliminer le médicament non absorbé. Des mesures générales de soutien sont recommandées. Il faut garder le patient en observation, notamment en assurant 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 de soutien est indiqué. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale n'éliminent pas efficacement la lévofloxacine.

La lévofloxacine présente un faible potentiel de toxicité aiguë. Après avoir reçu une dose unique élevée de comprimés 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 crises convulsives. Chez des rongeurs, une mortalité significative s'est produite à des doses orales supérieures à 1 500 mg/kg.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique/ concentration / composition | Ingrédients non médicinaux   |
|-----------------------|--|--|
| Orale                 | Comprimés<br>250 mg, 500 mg et 750 mg          | Croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, glycérol dibehenate, hypromellose, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (250 mg et 500 mg seulement), oxyde de fer rouge (250 mg et 500 mg seulement), polyéthylène-glycol, povidone, glycolate d'amidon sodique, talc. |

Les comprimés PRO-LEVOFLOXACIN 250 mg, contiennent 250 mg de la lévofloxacine (sous forme de lévofloxacine hémihydrate), sont de couleur terra cotta rose, octogonal, biconvexe, ils portent l'inscription "LVF 250" sur une face. Disponible en bouteilles de 50 comprimés.

Les comprimés PRO-LEVOFLOXACIN 500 mg, contiennent 500 mg de la lévofloxacine (sous forme de lévofloxacine hémihydrate), sont de couleur pêche, octogonal biconvexe, ils portent l'inscription "LVF 500" sur une face. Disponible en bouteilles de 100 comprimés.

Les comprimés PRO-LEVOFLOXACIN 750 mg, contiennent 750 mg de la lévofloxacine (sous forme de lévofloxacine hémihydrate), sont blancs, octogonal biconvexe, ils portent l'inscription "LVF 750" sur une face. Disponible en bouteilles de 50 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

## Généralités

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

Bien que la lévofloxacine soit soluble, 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.

Comme pour tout médicament antimicrobien, il est recommandé d'évaluer périodiquement les fonctions organiques, notamment les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique pendant un traitement prolongé (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'utilisation de la lévofloxacine en association avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### Maladies transmissibles 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 agents antimicrobiens 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 agents antimicrobiens qui ont peu ou pas d'activité contre *Treponema pallidum* doivent subir un autre dépistage sérologique de la syphilis après trois mois.

## Cardiovasculaire

### Anévrisme de l'aorte et dissection aortique

On signale dans des études épidémiologiques un risque accru d'anévrisme de l'aorte et de dissection aortique, en particulier chez les personnes âgées, et de régurgitation aortique et mitrale après la prise de fluoroquinolones. Des cas d'anévrisme de l'aorte et de dissection aortique, parfois compliqués par une rupture (dont des cas mortels), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été rapportés chez des patients recevant des fluoroquinolones.

Par conséquent, il faut évaluer minutieusement les risques et avantages et tenir compte des autres options thérapeutiques possibles avant d'utiliser une fluoroquinolone chez un patient qui a des antécédents familiaux positifs d'affection anévrismale ou d'affection congénitale de la

valve cardiaque, un diagnostic d'anévrisme de l'aorte et/ou de dissection aortiques ou d'affection de la valve cardiaque préexistants ou qui présente d'autres facteurs de risque ou maladies prédisposant à ce qui suit :

- Anévrisme de l'aorte et dissection aortique et régurgitation/incompétence de la valve cardiaque (p. ex. troubles du tissu conjonctif tels que syndrome de Marfan ou syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, maladie de Behçet, hypertension, polyarthrite rhumatoïde);
- Anévrisme de l'aorte et dissection aortique (p. ex. troubles vasculaires tels que artérite de Takayasu ou artérite à cellules géantes, athérosclérose connue, syndrome de Sjögren);
- Régurgitation/incompétence de la valve cardiaque (p. ex. endocardite infectieuse).

Le risque d'anévrisme de l'aorte et de dissection aortique, ainsi que leur rupture, peut également être augmenté chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par des corticostéroïdes à action générale.

En cas de douleur abdominale, thoracique ou dorsale intense soudaine, de dyspnée aiguë, d'apparition de palpitations cardiaques ou de développement d'un œdème de l'abdomen ou des membres inférieurs, il convient de conseiller aux patients de se rendre immédiatement aux urgences et consulter un médecin.

#### 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, procainamide) 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 corrigé QTc](#)).

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Des effets neurologiques indésirables comme des étourdissements et une sensation de tête légère, peuvent survenir. Par conséquent, les patients devraient savoir comment ils réagissent à la lévofloxacine avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine, ou d'entreprendre des activités qui demandent de la vivacité mentale et de la coordination.

## Endocrinien et métabolisme

Des perturbations glycémiques, notamment une hyperglycémie et une hypoglycémie symptomatiques, ont été signalées lors de la prise de fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine. Les perturbations glycémiques se sont produites en général chez les patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (p. ex. le glyburide) ou de l'insuline. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée chez ces patients. DES CAS GRAVES D'HYPOGLYCÉMIE AYANT ENTRAÎNÉ UN COMA OU LA MORT ONT ÉTÉ SIGNALÉS. En cas de réaction hypoglycémique, il faut immédiatement cesser d'administrer PRO-LEVOFLOXACIN et instaurer un traitement adéquat.

Des cas d'hypoglycémie et d'hyperglycémie graves ont également été observés chez des patients sans antécédents de diabète (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Antidiabétiques](#)).

Des cas de coma hypoglycémique ont été observés chez des patients diabétiques traités par la lévofloxacine. Des cas de décès ont été rapportés. Tous les cas de coma hypoglycémique comportaient plusieurs facteurs confusionnels; un lien temporel avec l'utilisation de lévofloxacine a été relevé (début de trouble de la conscience dans les trois jours suivant l'administration dans la plupart des cas). Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre la lévofloxacine à des patients diabétiques qui prennent d'autres médicaments en concomitance avec des hypoglycémiant oraux ou de l'insuline, particulièrement chez les patients âgés ou qui sont atteints d'insuffisance rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Antidiabétiques](#)).

## Gastro-intestinal

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi de bon nombre d'antibiotiques, y compris la lévofloxacine. Les MACD sont de gravité variable, pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. Il est important d'en envisager le diagnostic chez les patients présentant une diarrhée ou des symptômes de colite, d'entérocolite mucomembraneuse, de mégacolon toxique ou de perforation du côlon à la suite de l'administration d'un antibactérien quelconque. Des cas de MACD ont été signalés jusqu'à deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Le traitement par des agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, qui contribuent à la survenue de la MACD. Les MACD peuvent être une cause de morbidité et de mortalité significatives. Les MACD peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien.

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibiotique non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique, ainsi qu'une antibiothérapie dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. Il faut au besoin faire une évaluation chirurgicale, car dans certains cas graves, une chirurgie peut

être nécessaire (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

On a rapporté de très rares cas d'hépatotoxicité grave (incluant l'hépatite aiguë et des cas mortels) après la mise en marché chez les patients traités par la lévofloxacine. On n'a observé aucun cas d'hépatotoxicité grave associée au médicament au cours des études cliniques menées auprès de plus de 7000 patients. Les cas d'hépatotoxicité grave sont généralement survenus dans les 14 jours suivant l'instauration du traitement, et dans les 6 jours pour la plupart. La majorité d'entre eux n'ont pas été associés à une hypersensibilité. La majorité des cas d'hépatotoxicité mortelle sont survenus chez des patients de 65 ans ou plus et la plupart d'entre eux n'ont pas été associés à une hypersensibilité. Si des signes et des symptômes d'hépatite apparaissent chez un patient, le traitement par la lévofloxacine doit être immédiatement interrompu (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

### **Immunitaire**

#### Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques graves et parfois mortelles ont été signalées chez des patients recevant une quinolone, y compris la lévofloxacine. Ces réactions surviennent souvent après l'administration de la première dose. Certaines réactions ont été accompagnées d'un collapsus cardiovasculaire, d'une hypotension/d'un choc, d'une crise d'épilepsie, d'une perte de connaissance, de picotements, d'un oedème de Quincke (dont oedème/gonflement de la langue, du larynx, de la gorge ou du visage), d'une obstruction des voies aériennes (dont bronchospasme, essoufflement et détresse respiratoire aiguë), d'une dyspnée, d'une urticaire, de démangeaisons et d'autres réactions cutanées graves. L'administration de lévofloxacine doit être immédiatement interrompue dès la première manifestation d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité. En cas de réactions d'hypersensibilité aiguës, il peut être nécessaire d'administrer de l'épinéphrine ou de prendre d'autres mesures de réanimation, comme administrer de l'oxygène, des solutions intraveineuses, des antihistaminiques, des corticostéroïdes ou des amines vasopressives et assurer la perméabilité des voies aériennes, selon les besoins cliniques (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Des événements graves et parfois mortels, certains attribuables à une hypersensibilité et d'autres de cause incertaine, ont été signalés chez de rares patients traités par des quinolones, dont la lévofloxacine. Ces événements peuvent être graves et surviennent en général après des prises multiples. Les manifestations cliniques peuvent comprendre un ou plusieurs des effets suivants : fièvre, éruption cutanée ou réactions dermatologiques graves (p. ex. nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson), vasculite, arthralgie, myalgie, maladie sérique, pneumopathie d'hypersensibilité, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hépatite (y compris hépatite aiguë), ictère, nécrose ou insuffisance hépatique aiguë, anémie (dont anémie hémolytique et anémie aplasique), thrombocytopénie (dont purpura thrombocytopénique thrombotique), leucopénie, agranulocytose, pancytopénie et/ou autres anomalies hématologiques. Dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de tout autre signe

d'hypersensibilité, il faut cesser l'administration de la lévofloxacine et assurer des soins de soutien (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## **Musculo-squelettique**

### Tendinite

**Des ruptures des tendons de l'épaule, de la main et du tendon d'Achille ayant exigé une chirurgie ou entraîné une invalidité prolongée ont été signalées chez des patients recevant une quinolone, y compris la lévofloxacine.** Il faut cesser le traitement par la lévofloxacine si un tendon est douloureux, enflammé ou rompu. Le cas échéant, le patient doit se reposer et éviter l'activité physique tant que le diagnostic de tendinite ou de rupture d'un tendon n'a pas été exclu. Le risque de tendinite et de rupture d'un tendon associé au traitement par une fluoroquinolone est encore plus élevé chez les patients âgés (en général de plus de 60 ans), chez les patients qui prennent un corticostéroïde et chez les transplantés du rein, du cœur ou du poumon. Outre l'âge avancé et le traitement par un corticostéroïde, les facteurs indépendants qui peuvent accroître le risque de rupture d'un tendon comprennent l'activité physique intense, l'insuffisance rénale et les troubles antérieurs des tendons, tels que la polyarthrite rhumatoïde. Une tendinite et une rupture d'un tendon sont aussi survenues en l'absence des facteurs de risque ci-dessus chez des patients traités par une fluoroquinolone. La rupture d'un tendon peut survenir pendant ou après le traitement et des cas sont survenus plusieurs mois après la fin du traitement. Il faut cesser le traitement par la lévofloxacine si un tendon est douloureux, enflé, enflammé ou rompu. Il faut dire au patient de se reposer aux premiers signes de tendinite ou de rupture d'un tendon et de communiquer avec son médecin pour qu'il le fasse passer à un antimicrobien d'une famille autre que celle des quinolones (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

La lévofloxacine ne doit pas être utilisée chez les patients qui ont des antécédents de maladies ou troubles des tendons liés à un traitement antérieur par une quinolone (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### Myasthénie grave

Les fluoroquinolones exercent un effet bloquant neuromusculaire et peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Dans le cadre de la pharmacovigilance, de graves effets indésirables, dont le décès et la nécessité d'une ventilation assistée, ont été associés à l'utilisation de fluoroquinolones (y compris la lévofloxacine) chez les personnes atteintes de 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 mise en marché](#)).

## **Neurologique**

### Effets indésirables sur le système nerveux central

Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, ont été associées à un risque accru des effets suivants : crises convulsives (convulsions), hausse de la pression intracrânienne (dont une méningite séreuse), tremblements et sensation de tête légère. PRO-LEVOFLOXACIN, comme les autres fluoroquinolones, doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un

trouble du SNC (connu ou soupçonné) prédisposant aux crises convulsives ou susceptible d'abaisser le seuil épileptogène (p. ex. artériosclérose cérébrale grave, épilepsie) ou en présence d'autres facteurs de risque qui peuvent avoir ces mêmes effets (p. ex. certains traitements médicamenteux, dysfonctionnement rénal). Si ces réactions surviennent chez des patients recevant PRO-LEVOFLOXACIN, il faut arrêter immédiatement le traitement par PRO-LEVOFLOXACIN et prendre les mesures appropriées.

### Neuropathie périphérique

De rares cas de polynévrite axonale sensitive ou sensitivo-motrice touchant les petits et/ou gros axones et entraînant paresthésies, hypoesthésies, dysesthésies et faiblesse ont été signalés chez des patients recevant une quinolone, y compris la lévofloxacine. Les symptômes peuvent se manifester peu de temps après le début du traitement et peuvent être irréversibles. Il faut mettre immédiatement un terme au traitement par la lévofloxacine pour prévenir l'installation d'une maladie irréversible si le patient présente des symptômes de neuropathie, dont douleur, sensation de brûlure, picotements, engourdissement et/ou faiblesse ou autres altérations de la perception d'un toucher léger, de la douleur, de la température, du sens de position et des vibrations.

### **Ophthalmologique**

#### Troubles visuels

En présence d'un trouble de la vue lié à la prise de PRO-LEVOFLOXACIN, il faut consulter un spécialiste de la vue.

### **Psychiatrique**

Les fluoroquinolones, y compris la lévofloxacine, ont été associées à un risque accru d'effets indésirables psychiatriques, notamment les suivants : psychose toxique, hallucinations ou paranoïa, dépression ou pensées suicidaires, anxiété, agitation ou nervosité, confusion, délire, désorientation ou trouble de l'attention, insomnie ou cauchemars, et trouble de la mémoire. Des cas de tentative de suicide et de suicide ont été signalés, particulièrement chez des patients ayant des antécédents médicaux de dépression ou présentant un facteur de risque sous-jacent pour la dépression. Ces effets peuvent survenir après l'administration de la première dose. Si ces réactions surviennent chez des patients recevant PRO-LEVOFLOXACIN, il faut arrêter le traitement par PRO-LEVOFLOXACIN et prendre les mesures appropriées.

### **Rénal**

L'innocuité et l'efficacité de la lévofloxacine chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine  $\leq 80$  mL/min) n'ont pas été étudiées. La lévofloxacine étant éliminée en grande partie par le rein, le risque de réactions toxiques à ce médicament pourrait être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance 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. Un ajustement du schéma posologique peut s'avérer nécessaire pour éviter l'accumulation de lévofloxacine

résultant d'une réduction de la clairance. 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. Étant donné que les patients plus âgés risquent davantage de présenter une diminution de la fonction rénale, la dose du médicament devra être déterminée avec prudence, et il serait utile de surveiller la fonction rénale. Chez les insuffisants rénaux, administrer la lévofloxacine avec prudence (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Dysfonction rénale et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

## **Sensibilité/résistance**

### Surinfection

L'utilisation de la lévofloxacine peut engendrer une prolifération d'organismes non sensibles au médicament. En cas de surinfection au cours du traitement, il convient de prendre les mesures qui s'imposent.

### Émergence de bactéries résistantes au médicament

Il est peu probable que le patient tire des bienfaits d'un traitement par PRO-LEVOFLOXACIN en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou soupçonnée. De plus, un tel traitement augmente le risque d'émergence de bactéries résistantes au médicament.

Il est très probable que le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) possède une co-résistance aux fluoroquinolones, y compris à la lévofloxacine. Par conséquent, PRO-LEVOFLOXACIN n'est pas recommandé pour le traitement des infections à SARM connues ou soupçonnées, à moins que les résultats de laboratoire n'aient confirmé la sensibilité de l'organisme à la lévofloxacine. Dans ce cas, PRO-LEVOFLOXACIN peut être utilisé lorsque les agents antibactériens généralement recommandés pour le traitement des infections à SARM sont considérés comme inappropriés.

La résistance d'*Escherichia coli* (le pathogène le plus souvent en cause dans les infections urinaires) aux fluoroquinolones varie. On recommande donc aux prescripteurs de tenir compte de la prévalence locale de la résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones.

## **Peau**

### Phototoxicité

Des réactions phototoxiques modérées à graves ont été observées chez les patients exposés au soleil ou aux rayons ultraviolets (UV) pendant le traitement par des médicaments de cette famille. 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 des comprimés de lévofloxacine n'ont pas été établies chez les enfants, les adolescents (de moins de 18 ans), les femmes enceintes et les femmes qui allaitent.

### 7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. La lévofloxacine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient les risques éventuels pour le fœtus (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### 7.1.2 Allaitement

On n'a pas mesuré la concentration de lévofloxacine dans le lait humain. Selon les données concernant l'ofloxacine, on peut présumer que la lévofloxacine passe dans le lait maternel. Étant donné le risque de réactions indésirables graves à la lévofloxacine chez le nourrisson, une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement ou de l'administration du médicament, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** D'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité de la lévofloxacine dans la population pédiatrique n'ont pas été établies; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament en pédiatrie. 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 musculo-squelettiques définies dans le protocole a été plus élevée chez les enfants traités par la lévofloxacine pendant environ 10 jours que chez ceux traités par des antibiotiques autres que des fluoroquinolones pendant environ 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 éliminée en grande partie par le rein, le risque de réactions toxiques à ce médicament pourrait être plus élevé chez les patients présentant une dysfonction rénale. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il faut faire preuve de prudence lors du choix de la dose à administrer. Il peut aussi être utile de surveiller la fonction rénale.

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

Les personnes âgées courent un risque plus élevé d'avoir des troubles de tendons graves, dont une rupture de tendon, lors du traitement par des fluoroquinolones comme la lévofloxacine. Ce

risque est encore plus important chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par des corticostéroïdes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculo-squelettique](#)).

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

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

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

Dans les études cliniques, les effets indésirables du médicament les plus fréquemment signalés, survenus chez > 3% de la population étudiée, étaient les suivants : nausées, céphalées, diarrhée, insomnie, étourdissements et constipation.

Les effets indésirables graves et autrement importants sont abordés plus en détail dans d'autres sections (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

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

Les données rapportées ci-dessous résultent de l'exposition à la lévofloxacine de 7 537 patients répartis dans 29 études cliniques groupées 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 % étaient caucasiens, 18,8 % étaient noirs. Les patients recevaient de la lévofloxacine pour une grande variété de maladies infectieuses (voir [1 INDICATIONS](#)). La durée du 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 de la lévofloxacine à une dose de 750 mg une fois par jour, de 250 mg une fois par jour, ou encore à une dose de 500 mg une ou deux fois par jour. La fréquence globale, le type et la répartition des effets indésirables étaient semblables chez tous les patients recevant de 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 2](#) ci-dessous présente les effets indésirables (identifiés comme vraisemblablement liés au traitement) survenus chez  $\geq 1\%$  des patients sous lévofloxacine.

**Tableau 2 - Effets indésirables courants ( $\geq 1\%$ ) signalés dans les essais cliniques avec la lévofloxacine**

| Classe de système/organe                                       | Effet indésirable             | %<br>(N = 7537) |
|--|-------------------------------|-----------------|
| <b>Infections et infestations</b>                              | candidose                     | 1               |
| <b>Troubles psychiatriques</b>                                 | insomnie                      | 4 <sup>a</sup>  |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                             | maux de tête                  | 6               |
|  | étourdissements               | 3               |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>     | dyspnée                       | 1               |
| <b>Troubles gastro-intestinales</b>                            | nausées                       | 7               |
|  | diarrhée                      | 5               |
|  | constipation                  | 3               |
|  | douleur abdominale            | 2               |
|  | vomissements                  | 2               |
|  | dyspepsie                     | 2               |
| <b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>             | éruption cutanée              | 2               |
|  | prurit                        | 1               |
| <b>Troubles du système reproducteur et du sein</b>             | vaginite                      | 1 <sup>b</sup>  |
| <b>Troubles généraux et réaction au point d'administration</b> | œdème                         | 1               |
|  | réaction au point d'injection | 1               |
|  | douleur thoracique            | 1               |
| <sup>a</sup> N = 7274  |                               |                 |
| <sup>b</sup> N = 3758 (femmes)                                 |                               |                 |

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

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

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

Durant la période de 60 jours suivant l'administration de la première dose, l'incidence des troubles musculo-squelettiques définis dans le protocole a été plus élevée chez les enfants traités par la lévofloxacine que chez ceux du groupe-témoin d'enfants traités par un antibiotique autre qu'une fluoroquinolone (2,1 % par rapport à 0,9 % respectivement [ $p = 0,038$ ]). Pour 22 des 28 enfants concernés (soit 78 %), les troubles signalés ont été identifiés comme étant des arthralgies. La même observation a été faite sur la période d'un an qui a suivi, avec une incidence plus élevée des troubles musculo-squelettiques définis par le protocole chez les enfants traités par la lévofloxacine que chez ceux du groupe-témoin traités par un antibiotique autre qu'une fluoroquinolone (3,4 % par rapport à 1,8 % respectivement [ $p = 0,025$ ]). La majorité de ces troubles chez les enfants traités par la lévofloxacine ont été légers et se sont résolus en moins de sept jours. Ils ont été modérés chez 8 enfants et légers chez 35 enfants (76%).

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Le [tableau 3](#) ci-dessous présente les effets indésirables peu courants, survenus chez 0,1 % à < 1 % des patients traités par la lévofloxacine.

**Tableau 3 - Effets indésirables peu courants (0,1 à < 1%) signalés dans les essais cliniques avec la lévofloxacine**

| Classe de système/organe                                     | Effet indésirable  |
|--|--|
| <b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>     | anémie, thrombocytopénie, granulocytopénie   |
| <b>Troubles cardiaques</b>                                   | arrêt cardiaque, palpitations, tachycardie ventriculaire, arythmie ventriculaire   |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                           | gastrite, stomatite, pancréatite, œsophagite, gastro-entérite, glossite, colite pseudomembraneuse/ <i>C. difficile</i>     |
| <b>Troubles hépatobiliaires</b>                              | anomalies de la fonction hépatique, élévation du taux des enzymes hépatiques, élévation du taux des phosphatases alcalines |
| <b>Troubles du système immunitaire</b>                       | réaction allergique  |
| <b>Infections et infestations</b>                            | candidose génitale   |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>            | hyperglycémie, hypoglycémie, hyperkaliémie   |
| <b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b> | tendinite, arthralgie, myalgie, douleurs osseuses  |

| Classe de système/organe                            | Effet indésirable   |
|---|---|
| Troubles du système nerveux                         | tremblements, convulsions, paresthésie, vertige, hypertonie, hyperkinésie, anomalies de la démarche, somnolence <sup>a</sup> , syncope                        |
| Troubles psychiatriques                             | anxiété, agitation, confusion, dépression, hallucinations, cauchemars <sup>a</sup> , troubles du sommeil <sup>a</sup> , anorexie, rêves anormaux <sup>a</sup> |
| Troubles rénaux et urinaires                        | anomalies de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë  |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | épistaxis   |
| Troubles de la peau et du tissu sous-cutané         | urticaire   |
| Troubles vasculaires                                | phlébite  |

<sup>a</sup> N = 7274

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

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

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

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

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

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

#### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Les effets indésirables observés après l'homologation de la lévofloxacine sont énumérés au [tableau 4](#). Étant donné que ces effets sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

**Tableau 4 – Rapports d’effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance**

| <b>Classe de systèmes-organes</b>                               | <b>Effet indésirable</b>  |
|---|---|
| <b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>        | pancytopénie, anémie aplasique, leucopénie, anémie hémolytique, éosinophilie, thrombopénie incluant le purpura thrombopénique thrombotique, agranulocytose  |
| <b>Troubles cardiaques</b>                                      | cas isolés de torsades de pointes, allongement de l’intervalle QT à l’électrocardiogramme, tachycardie  |
| <b>Troubles oculaires</b>                                       | uvéïte, troubles de la vision (dont diplopie), diminution de l’acuité visuelle, vision trouble, scotome   |
| <b>Troubles de l’oreille et du labyrinthe</b>                   | hypoacousie, acouphènes   |
| <b>Troubles généraux et réactions au point d’administration</b> | défaillance de multiples organes, pyrexie, éruption cutanée   |
| <b>Troubles hépatobiliaires</b>                                 | insuffisance hépatique (dont des cas mortels), hépatite, ictère, nécrose hépatique  |
| <b>Troubles du système immunitaire</b>                          | réactions d’hypersensibilité parfois mortelles, incluant : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, choc anaphylactique, œdème de Quincke, maladie sérique, syndrome de Kounis (syndrome coronarien aigu associé à une réaction allergique) |
| <b>Évaluations</b>  | allongement du temps de prothrombine, augmentation du rapport international normalisé (INR), augmentation des enzymes musculaires (CPK)   |
| <b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>    | rupture de tendon, lésion musculaire (dont rupture), rhabdomyolyse, myosite, myalgie  |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                              | anosmie, agueusie, parosmie, dysgueusie, neuropathie périphérique (parfois irréversible), cas isolés d’encéphalopathie, anomalies à l’EEG, dysphonie, exacerbation de myasthénie grave, amnésie, méningite séreuse                            |
| <b>Troubles psychiatriques</b>                                  | psychose, paranoïa, cas isolés de tentative de suicide et d’idées suicidaires   |
| <b>Troubles rénaux et urinaires</b>                             | néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, glomérulonéphrite  |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>      | cas isolés de pneumonie allergique, pneumonie interstitielle, œdème laryngé, apnée  |
| <b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>              | éruptions bulleuses incluant : le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, érythème   |

|                             |  |
|-----------------------------|--|
|                             | polymorphe, réaction de photosensibilité/phototoxicité, la vascularite leucocytoclastique  |
| <b>Troubles vasculaires</b> | vasodilatation, vascularite, coagulation intravasculaire disséminée, anévrisme aortique, dissection, régurgitation des valves 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 système P450 n'est pas impliqué dans le métabolisme de la lévofloxacine et, par conséquent, 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 enzymes. Une perturbation de la glycémie a été signalée chez certains patients traités par la lévofloxacine et un agent antidiabétique en concomitance. Une surveillance étroite de la glycémie est donc recommandée en cas de coadministration de ces agents, dont la lévofloxacine.

Comme avec toutes les autres quinolones, le fer et les antiacides réduisent fortement la biodisponibilité de la lévofloxacine.

Le risque d'anévrisme de l'aorte et de dissection aortique, ainsi que leur rupture, peut également être augmenté chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par des corticostéroïdes à action générale.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 5 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

| Nom propre / nom usuel                                      | Source de preuve | Effet   | Commentaire clinique   |
|---|------------------|---|--|
| Antiacides, sucralfate, cations métalliques, multivitamines | T                | <b>Comprimés</b> : Comme la lévofloxacine est un agent chélateur pour les cations multivalents, la prise de comprimés de lévofloxacine avec des antiacides contenant du calcium, du magnésium ou de l'aluminium, ou avec du | Ces substances doivent être prises au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de comprimés de lévofloxacine. |

| Nom propre /<br>nom usuel | Source de<br>preuve | Effet   | Commentaire clinique  |
|---------------------------|---------------------|---|---|
|                           |                     | sucralfate, des cations métalliques (comme du fer), des préparations multivitaminiques contenant du zinc ou des produits contenant l'un de ces composants, peut entraver l'absorption de la lévofloxacine par le tractus gastro-intestinal, donnant lieu à une baisse des taux systémiques à des niveaux nettement inférieurs au taux désiré.   |   |
| Antidiabétiques           | C                   | Des perturbations glycémiques, notamment une hyperglycémie et une hypoglycémie, ont été signalées chez des patients traités à la fois par la lévofloxacine et un médicament antidiabétique. Certains de ces cas ont été graves, allant notamment jusqu'au coma hypoglycémique.  | Une surveillance attentive de la glycémie est recommandée lorsque ces agents, y compris la lévofloxacine, sont coadministrés. |
| Cyclosporine              | EC                  | Au cours d'une étude clinique menée auprès de 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 cyclosporine. Toutefois, la coadministration de cyclosporine et de certaines autres quinolones a donné lieu à une hausse de la concentration sérique de | L'administration concomitante de lévofloxacine et de cyclosporine ne nécessite aucune modification posologique.               |

| Nom propre /<br>nom usuel                  | Source de<br>preuve | Effet  | Commentaire clinique  |
|--|---------------------|--|---|
|  |                     | cyclosporine dans la population de patients. Les valeurs de la $C_{max}$ et la $k_e$ de la lévofloxacine ont été légèrement réduites, et celles 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 considérées comme cliniquement significatives. |   |
| Digoxine                                   | EC                  | Au cours d'une étude clinique menée auprès de 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. La cinétique d'absorption et d'élimination de la lévofloxacine était similaire avec et sans digoxine.  | L'administration concomitante de lévofloxacine et de digoxine ne nécessite aucune modification posologique. Il convient de surveiller étroitement la concentration de digoxine chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par ce médicament. |
| Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) | T                   | Bien que l'interaction entre des AINS et la lévofloxacine n'ait pas été examinée lors des essais cliniques, certaines quinolones auraient une activité proconvulsivante qui se trouverait exacerbée par la coadministration d'AINS.  | L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien et d'une quinolone, y compris la lévofloxacine, peut accroître le risque de stimulation du SNC et de crises convulsives (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).       |

| Nom propre / nom usuel    | Source de preuve | Effet  | Commentaire clinique   |
|---------------------------|------------------|--|--|
|                           |                  |  | <a href="#">Neurologique</a> ).  |
| 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 menée auprès de volontaires en bonne santé. Comparativement à la lévofloxacine seule, l'association lévofloxacine-probénécide ou lévofloxacine-cimétidine a augmenté l'ASC et la t <sub>1/2</sub> de la lévofloxacine de 27 à 38 % et de 30 % respectivement et a réduit le rapport clairance/biodisponibilité (CL/F) ainsi que la clairance rénale (Cl <sub>r</sub> ) de 21 à 35 %. | L'administration concomitante de lévofloxacine et de cimétidine ou de lévofloxacine et de probénécide ne nécessite aucune modification posologique. Il peut toutefois s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de la lévofloxacine selon la fonction rénale du patient.  |
| Théophylline              | EC/T             | Au cours d'une étude clinique menée auprès de 14 volontaires en bonne santé, la lévofloxacine n'a pas eu d'effet significatif sur la concentration plasmatique, l'ASC ou les autres paramètres pharmacocinétiques de la théophylline. De même, la théophylline n'a eu aucun effet apparent sur l'absorption et l'élimination de la lévofloxacine. Toutefois, l'administration concomitante d'autres quinolones et de théophylline a prolongé   | Il convient donc de surveiller de près le taux de théophylline et d'en modifier la dose, s'il y a lieu, si ce médicament est administré conjointement avec la lévofloxacine. Des réactions indésirables, y compris des crises convulsives, peuvent survenir, avec ou sans élévation du taux sérique de théophylline (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE</a> |

| Nom propre / nom usuel | Source de preuve | Effet   | Commentaire clinique   |
|------------------------|------------------|---|--|
|                        |                  | l'élimination et a augmenté le taux sérique de théophylline, augmentant ainsi le risque de réactions indésirables liées à la théophylline.  | <a href="#">ET PRÉCAUTIONS, Neurologique</a> ).  |
| Warfarine              | T                | Certaines quinolones, y compris la lévofloxacine, peuvent accroître les effets de la warfarine (anticoagulant oral) et de ses dérivés.  | Le temps de prothrombine, le rapport international normalisé (INR) et les autres paramètres de coagulation doivent être surveillés étroitement lorsque ces produits sont administrés en concomitance, particulièrement chez les patients âgés. |
| Zidovudine             | EC               | L'absorption et d'élimination 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 aucune modification posologique.  |

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

### 9.5 Interactions médicament-aliment

La lévofloxacine peut être prise avec ou sans nourriture.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

La lévofloxacine peut nuire au diagnostic bactériologique de la tuberculose et ainsi produire des faux négatifs. Par conséquent, il faut répéter les tests diagnostiques de la tuberculose chez le patient après l'arrêt du traitement par PRO-LEVOFLOXACIN.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

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

La lévofloxacine est l'isomère L du racémate ofloxacine, un antibactérien de la famille des quinolones. L'activité antibactérienne de l'ofloxacine réside principalement dans l'isomère L. La lévofloxacine et les autres quinolones agissent en inhibant la topo-isomérase II bactérienne (ADNgyrase) et la topo-isomérase IV bactérienne. 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'antimicrobiens comme que les bêta-lactamines, les aminoglycosides et les macrolides. Par conséquent, les micro-organismes résistant à ces classes d'antimicrobiens peuvent être sensibles aux fluoroquinolones. Par exemple, la production de bêta-lactamases et la modification des protéines liant la pénicilline n'ont aucune influence sur l'activité de la lévofloxacine. Inversement, les micro-organismes résistant aux fluoroquinolones peuvent être sensibles à d'autres classes d'antimicrobiens.

### 10.2 Pharmacodynamie

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

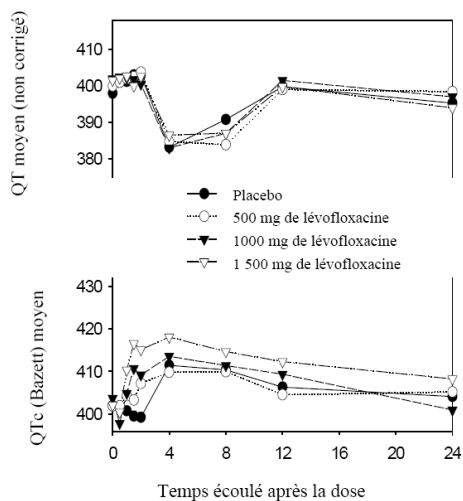
Deux études à double insu contrôlées par placebo ont été menées pour évaluer spécifiquement l'effet de la lévofloxacine sur les intervalles QT et QT corrigé (QTc) chez des hommes et des femmes âgés de 18 à 84 ans en bonne santé. Dans les deux cas, il s'agissait d'études à dose unique comportant quatre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

**Étude d'augmentation de la dose (figure A) :** Dans une étude d'augmentation de la dose (n = 48) où l'effet sur l'intervalle QTc moyen après des doses uniques de 500, de 1 000 et de 1 500 mg de lévofloxacine a été mesuré entre l'intervalle QTc de départ (calculé comme la moyenne des intervalles QTc mesurés 24, 20 et 16 heures avant et immédiatement avant le traitement) et l'intervalle QTc moyen après les doses (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) était respectivement une baisse de 1,84 ms, une augmentation de 1,55 ms et une augmentation de 6,40 ms. Le changement de l'intervalle QTc à la C<sub>max</sub> (calculé à l'aide de la formule de Bazett) après le traitement avec 500 mg de lévofloxacine n'était pas significatif par rapport à celui mesuré après le traitement par le placebo. Dans cet essai, le changement moyen de l'intervalle QTc (Bazett) à la C<sub>max</sub> par rapport à l'intervalle QTc de départ (calculé comme la moyenne des intervalles QTc mesurés 24, 20, 16 heures avant et immédiatement avant le traitement) était de -3,20 ms après le traitement avec 500 mg de lévofloxacine, de 7,82 ms après le traitement avec 1 000 mg de lévofloxacine et de 10,58 ms après le traitement avec 1 500 mg de lévofloxacine.

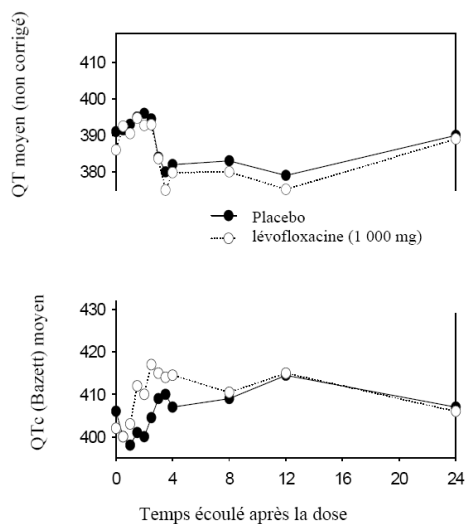
**Étude comparative contrôlée par placebo (figure B; montrant uniquement les données de la lévofloxacine et du placebo) :** Dans une étude comparant l'effet de trois antimicrobiens (n = 48) où la différence a été mesurée entre l'intervalle QTc de départ (calculé comme la moyenne des intervalles QTc mesurés 24, 20 et 16 heures avant et immédiatement avant le traitement) et l'intervalle QTc moyen après les doses (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 était une augmentation de 3,58 ms après la dose de 1 000 mg de lévofloxacine. Dans cette étude, le changement de l'intervalle QTc (Bazett) à la C<sub>max</sub> par rapport à l'intervalle QTc de départ (calculé comme la moyenne des intervalles QTc mesurés 24, 20, 16 heures avant et immédiatement avant le traitement) était de 5,32 ms après le traitement avec 1 000 mg de lévofloxacine.

**FIGURE A**

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

**FIGURE B**

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



### 10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques moyens ( $\pm$  É.-T.) 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 6](#).

| <b>Tableau 6 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± ÉT)</b>              |          |                                     |                                |                                       |                          |                     |                              |                                    |
|---|----------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------|------------------------------|------------------------------------|
| <b>Schéma posologique</b>   | <b>N</b> | <b>C<sub>max</sub><br/>(mcg/ml)</b> | <b>T<sub>max</sub><br/>(h)</b> | <b>ASC<sup>j</sup><br/>(mcg•h/ml)</b> | <b>CL/F<br/>(ml/min)</b> | <b>Vd/F<br/>(L)</b> | <b>T<sub>½</sub><br/>(h)</b> | <b>Cl<sub>r</sub><br/>(ml/min)</b> |
| <b>Dose unique</b>  |          |                                     |                                |                                       |                          |                     |                              |                                    |
| 250 mg PO <sup>a</sup>  | 15       | 2,8 ± 0,4                           | 1,6 ± 1                        | 27,2 ± 3,9                            | 156 ± 20                 | ND                  | 7,3 ± 0,9                    | 142 ± 21                           |
| 500 mg PO <sup>at</sup>   | 23       | 5,1 ± 0,8                           | 1,3 ± 0,6                      | 47,9 ± 6,8                            | 178 ± 28                 | ND                  | 6,3 ± 0,6                    | 103 ± 30                           |
| 500 mg IV <sup>a</sup>  | 23       | 6,2 ± 1                             | 1 ± 0,1                        | 48,3 ± 5,4                            | 175 ± 20                 | 90 ± 11             | 6,4 ± 0,7                    | 112 ± 25                           |
| 750 mg PO <sup>cc</sup>   | 10       | 7,1 ± 1,4                           | 1,9 ± 0,7                      | 82,2 ± 14,3                           | 157 ± 28                 | 90 ± 14             | 7,7 ± 1,3                    | 118 ± 28                           |
| 750 mg IV <sup>c</sup>  | 4        | 7,99 ± 1,2 <sup>b</sup>             | ND                             | 74,4 ± 8                              | 170 ± 19                 | 97 ± 14,8           | 7,5 ± 1,9                    | ND                                 |
| <b>Doses multiples</b>  |          |                                     |                                |                                       |                          |                     |                              |                                    |
| 500 mg q24h PO <sup>a</sup>   | 10       | 5,7 ± 1,4                           | 1,1 ± 0,4                      | 47,5 ± 6,7 <sup>x</sup>               | 175 ± 25                 | 102 ± 22            | 7,6 ± 1,6                    | 116 ± 31                           |
| 500 mg q24h IV <sup>a</sup>   | 10       | 6,4 ± 0,8                           | ND                             | 54,6 ± 11,1 <sup>x</sup>              | 158 ± 29                 | 91 ± 12             | 7 ± 0,8                      | 99 ± 28                            |
| 500 mg ou 250 mg q24 h IV, patients présentant des infections bactériennes <sup>d</sup> | 272      | 8,7 ± 4 <sup>i</sup>                | ND                             | 72,5 ± 51,2 <sup>i,x</sup>            | 154 ± 72                 | 111 ± 58            | ND                           | ND                                 |
| 750 mg q24h PO <sup>cc</sup>  | 10       | 8,6 ± 1,9                           | 1,4 ± 0,5                      | 90,7 ± 17,6                           | 143 ± 29                 | 100 ± 16            | 8,8 ± 1,5                    | 116 ± 28                           |
| 750 mg q24h IV <sup>c</sup>   | 4        | 7,92 ± 0,91 <sup>b</sup>            | ND                             | 72,5 ± 0,8 <sup>x</sup>               | 172 ± 2                  | 111 ± 12            | 8,1 ± 2,1                    | ND                                 |
| <b>500 mg PO dose unique, effets du sexe et de l'âge :</b>                              |          |                                     |                                |                                       |                          |                     |                              |                                    |
| sexe masculin <sup>e</sup>  | 12       | 5,5 ± 1,1                           | 1,2 ± 0,4                      | 54,4 ± 18,9                           | 166 ± 44                 | 89 ± 13             | 7,5 ± 2,1                    | 126 ± 38                           |
| sexe féminin <sup>f</sup>   | 12       | 7 ± 1,6                             | 1,7 ± 0,5                      | 67,7 ± 24,2                           | 136 ± 44                 | 62 ± 16             | 6,1 ± 0,8                    | 106 ± 40                           |
| jeunes <sup>g</sup>   | 12       | 5,5 ± 1                             | 1,5 ± 0,6                      | 47,5 ± 9,8                            | 182 ± 35                 | 83 ± 18             | 6 ± 0,9                      | 140 ± 33                           |
| personnes âgées <sup>h</sup>  | 12       | 7 ± 1,6                             | 1,4 ± 0,5                      | 74,7 ± 23,3                           | 121 ± 33                 | 67 ± 19             | 7,6 ± 2                      | 91 ± 29                            |
| <b>500 mg PO dose unique, patients atteints d'insuffisance rénale:</b>                  |          |                                     |                                |                                       |                          |                     |                              |                                    |
| Cl <sub>r</sub> 50-80 ml/min  | 3        | 7,5 ± 1,8                           | 1,5 ± 0,5                      | 95,6 ± 11,8                           | 88 ± 10                  | ND                  | 9,1 ± 0,9                    | 57 ± 8                             |
| Cl <sub>r</sub> 20-49 ml/min  | 8        | 7,1 ± 3,1                           | 2,1 ±                          | 182,1 ±                               | 51 ± 19                  | ND                  | 27 ± 10                      | 26 ± 13                            |

|   |   |            |           |              |          |             |           |        |
|---|---|------------|-----------|--------------|----------|-------------|-----------|--------|
|   |   |            | 1,3       | 62,6         |          |             |           |        |
| Cl <sub>Cr</sub> < 20 ml/min  | 6 | 8,2 ± 2,6  | 1,1 ± 1   | 263,5 ± 72,5 | 33 ± 8   | ND          | 35 ± 5    | 13 ± 3 |
| Hémodialyse   | 4 | 5,7 ± 1    | 2,8 ± 2,2 | ND           | ND       | ND          | 76 ± 42   | ND     |
| DPCA  | 4 | 6,9 ± 2,3  | 1,4 ± 1,1 | ND           | ND       | ND          | 51 ± 24   | ND     |
| <b>750 mg IV dose unique et doses multiples, patients atteints d'insuffisance rénale</b>  |   |            |           |              |          |             |           |        |
| Dose unique - Cl <sub>Cr</sub> 50 à 80 ml/min <sup>k</sup>  | 8 | 13,3 ± 3,6 | ND        | 128 ± 37     | 104 ± 25 | 62,7 ± 15,1 | 7,5 ± 1,5 | ND     |
| Doses multiples q24h - Cl <sub>Cr</sub> 50 à 80 ml/min <sup>k</sup>   | 8 | 14,3 ± 3,2 | ND        | 145 ± 36     | 103 ± 20 | 64,2 ± 16,9 | 7,8 ± 2   | ND     |
| <sup>a</sup> hommes en bonne santé 18-53 ans;<br><sup>b</sup> perfusion de 60 minutes pour les doses de 250 mg et de 500 mg, perfusion de 90 minutes pour la dose de 750 mg;<br><sup>c</sup> hommes en bonne santé 32-46 ans;<br><sup>c</sup> chommes en bonne santé 19-51 ans;<br><sup>d</sup> incluant 500 mg q48 h pour 8 sujets atteints d'une insuffisance rénale modérée (Cl <sub>Cr</sub> 20-50 ml/min) et d'une infection des voies respiratoires ou d'une infection cutanée;<br><sup>e</sup> hommes en bonne santé 22-75 ans;<br><sup>f</sup> femmes en bonne santé 18-80 ans;<br><sup>g</sup> jeunes hommes et femmes en bonne santé 18-36 ans;<br><sup>h</sup> hommes et femmes âgés en bonne santé 66-80 ans;<br><sup>i</sup> valeurs à doses normalisées (à 500 mg), estimées par modélisation pharmacocinétique des populations;<br><sup>j</sup> ASC0-∞ sauf indication contraire;<br><sup>k</sup> hommes et femmes 34-54 ans;<br><sup>*</sup> ASC0-24 h;<br><sup>†</sup> Biodisponibilité absolue; F = 0,99 ± 0,08 pour un comprimé de 500 mg et F = 0,99 ± 0,06 pour un comprimé de 750 mg;<br>ND = non déterminé |   |            |           |              |          |             |           |        |

## Absorption

### Orale

La lévofloxacine est absorbée rapidement et presque complètement après administration orale. En règle générale, le pic des concentrations plasmatiques est atteint une à deux heures après l'administration orale. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg et d'un comprimé de 750 mg de lévofloxacine est d'environ 99 % dans les deux cas, ce qui démontre une absorption complète par voie orale. La pharmacocinétique de la lévofloxacine est linéaire et prévisible après l'administration orale de doses uniques et de doses multiples. Après la prise de doses orales uniques de 250 à 1 000 mg de lévofloxacine par des sujets en bonne santé, la concentration plasmatique augmente proportionnellement à la dose de la manière suivante (moyenne  $\pm$  É.-T.) :

| Dose orale (mg) | n  | Pic des concentrations plasmatiques (mcg/mL) | Aire sous la courbe (ASC <sub>0-∞</sub> , mcg·h/mL) |
|-----------------|----|--|---|
| 250             | 15 | 2,8 $\pm$ 0,4                                | 27,2 $\pm$ 3,9                                      |
| 500             | 23 | 5,1 $\pm$ 0,8                                | 47,9 $\pm$ 6,8                                      |
| 750             | 10 | 7,1 $\pm$ 1,4                                | 82,2 $\pm$ 14,3                                     |
| 1000            | 10 | 8,9 $\pm$ 1,9                                | 111 $\pm$ 20,8                                      |

L'état d'équilibre est atteint en 48 heures après l'administration orale de 500 mg ou de 750 mg une fois par jour. Les concentrations plasmatiques maximales et minimales atteintes après l'administration répétée de doses orales une fois par jour étaient respectivement d'environ 5,7 mcg/mL et 0,5 mcg/mL après les doses de 500 mg, et de 8,6 mcg/mL et 1,1 mcg/mL après les doses de 750 mg.

Il n'y a eu aucun effet cliniquement significatif de la nourriture sur le degré d'absorption de la lévofloxacine. La prise de nourriture en même temps que la lévofloxacine augmente le délai d'obtention du pic des concentrations plasmatiques d'environ une heure et réduit légèrement la concentration maximale d'environ 14 %. La lévofloxacine peut donc se prendre à jeun ou avec des aliments.

### **Distribution**

Le volume de distribution moyen de la lévofloxacine varie habituellement entre 74 et 112 litres après l'administration de doses uniques ou multiples de 500 mg ou de 750 mg, ce qui indique une distribution largement répandue dans les tissus de l'organisme. La lévofloxacine atteint sa concentration maximale dans les tissus cutanés (11,7 mcg/g pour une dose de 750 mg) et dans le liquide des phlyctènes (4,33 mcg/g pour une dose de 500 mg) environ trois à quatre heures après l'administration. Le rapport entre l'ASC d'un échantillon de tissu cutané et l'ASC de la concentration plasmatique est d'environ 2. Le rapport entre l'ASC de la concentration dans le

liquide des phlyctènes et l'ASC de la concentration plasmatique est d'environ 1, après l'administration orale de doses multiples respectives de 750 mg et de 500 mg une fois par jour à des sujets en bonne santé. La lévofloxacine pénètre également dans le tissu pulmonaire. En général, les concentrations pulmonaires étaient deux à cinq fois plus élevées que les concentrations plasmatiques, variant d'environ 2,4 à 11,3 mcg/g au cours des 24 heures suivant l'administration d'une dose orale unique de 500 mg.

La lévofloxacine pénètre aussi dans les tissus osseux corticaux et spongieux de la tête fémorale et de la partie distale du fémur. Des pics de concentration dans ces tissus allant de 2,4 à 15 mcg/g ont été obtenus en général deux à trois heures après une dose orale unique de 500 mg.

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

### **Métabolisme**

La lévofloxacine est stéréochimiquement stable dans le plasma et l'urine et n'est pas biotransformée en son énantiomère, la D-ofloxacine. La lévofloxacine est peu métabolisée chez l'être humain et elle est éliminée principalement sous forme inchangée dans l'urine. Après administration orale, on a retrouvé environ 87 % de la dose administrée intacte dans l'urine dans les 48 heures, tandis que moins de 4 % de la dose a été récupérée dans les fèces après 72 heures. Moins de 5 % de la dose a été décelée dans l'urine sous forme de dérivés déméthylé et N-oxyde, les seuls métabolites qui ont été identifiés chez l'être humain. Ces métabolites ont peu d'activité pharmacologique pertinente.

### **Élimination**

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

## Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : La pharmacocinétique de la lévofloxacine n'a pas été étudiée chez les enfants. Par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.
- **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. Après l'administration d'une dose orale de 500 mg de lévofloxacine à des sujets âgés en bonne santé (66 à 80 ans), la demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne de la lévofloxacine a été d'environ 7,6 heures, comparativement à environ 6 heures chez des adultes plus jeunes. La différence était attribuable à la variation de l'état de la fonction rénale des sujets et n'a pas été jugée cliniquement significative. L'absorption du médicament ne semble pas être influencée par l'âge. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de lévofloxacine uniquement d'après l'âge.
- **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. Après l'administration d'une dose orale de 500 mg de lévofloxacine à des hommes en bonne santé, la demi-vie d'élimination plasmatique terminale moyenne de la lévofloxacine a été d'environ 7,5 heures, comparativement à environ 6,1 heures chez les femmes. Cette différence était attribuable à la variation de l'état de la fonction rénale entre les hommes et les femmes et n'a pas été jugée cliniquement significative. L'absorption du médicament ne semble pas être influencée par le sexe des sujets. 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 n'a été effectuée chez des sujets présentant une dysfonction hépatique. 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 patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine  $\leq 80$  mL/min) sont présentés au [tableau 6](#). 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 adapter la posologie chez ces patients pour éviter l'accumulation de lévofloxacine.

Une réduction de la posologie 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 portant 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, Rénal](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Dysfonction rénale](#)).

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

#### Rapport plasmatique

Comparaison des valeurs prévues de l'ASC<sup>a</sup> à l'état d'équilibre chez des insuffisants rénaux et chez des sujets ayant une fonction rénale normale :

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

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

#### *Concentrations urinaires*

Les concentrations moyennes ± É.-T. (mcg/mL) de lévofloxacine dans l'urine après l'administration d'une dose orale de 500 mg chez des patients atteints d'insuffisance rénale sont résumées ci- dessous<sup>a</sup> :

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

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

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

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

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

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

- **Infection bactérienne** : La pharmacocinétique de la lévofloxacine chez les patients atteints d'infections bactériennes extra-hospitalières est comparable à celle observée chez les sujets en bonne santé.
- **Infection par le VIH** : La pharmacocinétique de la lévofloxacine chez les sujets séropositifs au VIH (nombre de cellules CD4 variant de 17 à 772) est semblable à celle qui a été observée chez les sujets en bonne santé.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les comprimés PRO-LEVOFLOXACIN devrait être conservés dans un contenant hermétique entre 15 °C et 30 °C. Protéger de l'humidité.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

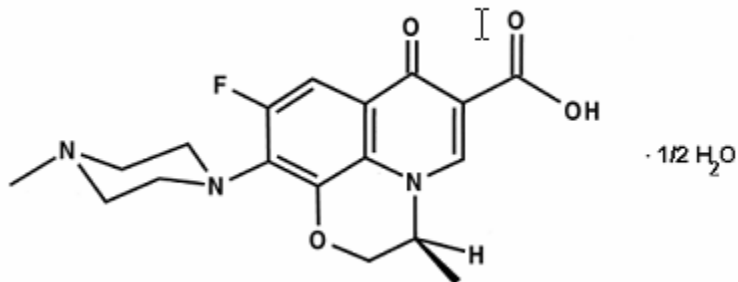
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : lévofloxacin hémihydratée

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 hémihydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ , 370,4 g/mol (lévofloxacin hémihydratée)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques: Poudre légèrement jaune, inodore.

Solubilité : Peu soluble dans l'eau et en méthanol.  
La solubilité de la lévofloxacin dans l'eau dépend du pH  
(PDR): -pH 2-5, solubilité 100 mg/ml  
-pH 5.8, solubilité 272 mg/ml  
-pH 7.0 et plus, solubilité 30-50 mg/ml

pKa : pKa<sub>1</sub>: 6.0  
pKa<sub>2</sub>: 8.2 (4, 5, 6)

Coefficient de partage : log P: - 0.4 (3)

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Sinusite aiguë

#### Caractéristiques démographiques et conception de l'étude

Tableau 7 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la sinusite aiguë

| N° d'étude | Conception de l'étude  | Posologie, voie d'administration et durée  | Nombre de sujets (n) <sup>a</sup> | Âge moyen (tranche) | Sexe masculin/féminin |
|------------|--|--|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|
| CAPSS-232  | Étude prospective à double insu, à répartition aléatoire, multicentrique | Lévoﬂoxacine orale à 750 mg une fois par jour pendant 5 jours                              | n = 389 <sup>b</sup>              | 41,7<br>(18 à 86)   | 152/237               |
|            |  | Lévoﬂoxacine orale à 500 mg une fois par jour pendant 10 jours                             | n = 391 <sup>b</sup>              | 42,2<br>(18 à 85)   | 173/218               |
| M92-040    | Étude à répartition aléatoire, ouverte, contrôlée par comparateur actif  | Lévoﬂoxacine orale à 500 mg une fois par jour pendant 10 à 14 jours                        | n = 306                           | 39,2<br>(18 à 85)   | 115/191               |
|            |  | Amoxicilline orale à 500 mg / clavulanate à 125 mg une fois par jour pendant 10 à 14 jours | n = 309                           | 38,6<br>(18 à 84)   | 110/199               |
| N93-006    | Étude ouverte, non comparative   | Lévoﬂoxacine orale à 500 mg une fois par jour pendant 10 à 14 jours                        | n = 329                           | 41,6<br>(18 à 89)   | 137/192               |

<sup>a</sup> Sujets inclus aléatoirement répartis dans le groupe recevant le traitement

<sup>b</sup> 780 patients adultes non hospitalisés atteints de sinusite maxillaire aiguë diagnostiquée cliniquement et confirmée radiologiquement (population en intention de traiter [ITT])

#### Résultats de l'étude

##### Schéma thérapeutique de 5 jours

**Tableau 8 - Résultats de l'étude CAPSS-232 sur la sinusite aiguë**

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

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

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

<sup>c</sup> IC bilatéral à 95% (avec correction de continuité) en ce qui concerne la différence des taux de réponse.

<sup>d</sup> Population évaluable sur le plan microbiologique.

**Tableau 9 - Taux de succès clinique<sup>a</sup> pour la population évaluable sur le plan microbiologique<sup>b</sup> (CAPSS-232)**

| Agent pathogène                 | Lévofloxacine à 750 mg x 5 jours n/N (%) | Comparateur 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)         |

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

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

Schéma thérapeutique de 10 à 14 jours

**Tableau 10 - Succès clinique<sup>a</sup> dans le cadre des études pivots sur la sinusite aiguë – Sujets évaluable sur le plan clinique**

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

<sup>a</sup> guérison et amélioration

**Tableau 11 - Éradication microbiologique dans le cadre des études pivots sur la sinusite aiguë – Sujets évaluables sur le plan microbiologique**

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

**Tableau 12 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population évaluable sur le plan microbiologique (N93-006)**

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

### Pneumonie extra-hospitalière

#### Caractéristiques démographiques et conception de l'étude

**Tableau 13 - Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur la pneumonie extra-hospitalière**

| N° de l'étude | Conception de l'étude   | Posologie, voie d'administration et durée  | Nombre de sujets (n) <sup>a</sup> | Âge moyen (tranche) | Sexe masculin/féminin |
|---------------|---|--|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|
| CAPSS-150     | Étude à double insu, à répartition aléatoire, prospective, multicentrique | Lévofloxacine orale ou IV à 750 mg une fois par jour pendant 5 jours   | n = 256 <sup>b</sup>              | 53,1<br>(18 à 86)   | 148/108               |
|               |   | Lévofloxacine orale ou IV à 500 mg une fois par jour pendant 10 jours  | n = 272 <sup>b</sup>              | 55,3<br>(18 à 89)   | 162/110               |
| K90-071       | Étude ouverte, à répartition aléatoire, contrôlée par comparateur actif   | Lévofloxacine orale à 488 mg ou IV à 500 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours   | n = 295                           | 49<br>(18 à 87)     | 162/133               |
|               |   | Céfuroxime axétil oral à 500 mg deux fois par jour ou ceftriaxone sodique IV à 1 ou 2 g deux fois par jour ou fractionné en doses égales deux fois | n = 295                           | 50,3<br>(18 à 96)   | 163/132               |

|         |                                |  |         |                |         |
|---------|--------------------------------|--|---------|----------------|---------|
|         |                                | par jour pendant 7 à 14 jours  |         |                |         |
| M92-075 | Étude ouverte, non comparative | Lévoﬂoxacine orale ou i.v. à 500 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours | n = 264 | 51,9 (18 à 93) | 146/118 |

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

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

## Résultats de l'étude

### Schéma thérapeutique de 5 jours

**Tableau 14 - Résultats de l'étude CAPSS-150 sur la pneumonie extra-hospitalière**

| Paramètres d'évaluation                         | Lévoﬂoxacine à 750 mg une fois par jour pendant 5 jours<br>n/N (%) | Comparateur<br>n/N (%) | Intervalle de confiance à 95 % <sup>c</sup> |
|---|--|------------------------|---|
| Taux de succès clinique <sup>a,b</sup>          | 183/198 (92,4)   | 175/192 (91,1)         | (-7 à 4,4)                                  |
| Taux d'éradication microbiologique <sup>d</sup> | 96/103 (93,2)  | 85/92 (92,4)           | (-8,6 à 7)                                  |

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

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

<sup>c</sup> IC bilatéral à 95% (avec correction de continuité) en ce qui concerne la différence des taux de réponse

<sup>d</sup> 7 à 14 jours après la dernière dose du médicament actif à l'étude pour la population évaluable sur le plan microbiologique.

Dans la population évaluable sur le plan clinique (31 à 38 jours après l'inclusion dans l'étude), la pneumonie était toujours observée chez 7 des 151 patients du groupe recevant 750 mg de lévoﬂoxacine et chez 2 des 147 patients du 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 15 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population évaluable sur le plan microbiologique (schéma de 5 jours)**

| Agent pathogène                           | Lévoﬂoxacine à 750 mg<br>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)                      |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>              | 32/34 (94,1)                     |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>               | 20/22 (90,9)                     |
| <i>Legionella pneumophila</i>             | 12/12 (100)                      |

### Schéma thérapeutique de 7 à 14 jours

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

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

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

**Tableau 16 - Succès clinique<sup>a</sup> dans le cadre des études pivots sur la pneumonie extra-hospitalière – Sujets évaluable sur le plan clinique**

| N° de l'étude | Lévofloxacine<br>n/N (%) | Comparateur<br>n/N (%) | Intervalle de<br>confiance à 95 % |
|---------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| K90-071       | 218/226 (96,5)           | 208/230 (90,4)         | (-10,7 à -1,3)                    |
| M92-075       | 222/234 (94,9)           | ND                     | ND                                |

<sup>a</sup> guérison et amélioration

**Tableau 17 - Éradication microbiologique dans le cadre des études pivots sur la pneumonie extra-hospitalière – Sujets évaluable sur le plan microbiologique**

| N° de l'étude | Lévofloxacine<br>n/N (%) | Comparateur<br>n/N (%) | Intervalle de<br>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 18 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population évaluable sur le plan microbiologique (K90-071)**

| Agent pathogène                   | Lévofloxacine<br>n/N (%) | Comparateur<br>n/N (%) |
|-----------------------------------|--------------------------|------------------------|
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>       | 46/47 (97,9)             | 49/53 (92,5)           |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>   | 39/39 (100)              | 39/40 (97,5)           |
| <i>Haemophilus influenzae</i>     | 30/30 (100)              | 19/24 (79,2)           |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>      | 19/19 (100)              | 22/22 (100)            |
| <i>Staphylococcus aureus</i>      | 10/10 (100)              | 9/9 (100)              |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> | 7/8 (87,5)               | 15/21 (71,4)           |
| <i>Moraxella (Branhamella)</i>    | 7/7 (100)                | 6/7 (85,7)             |

|                               |           |           |
|-------------------------------|-----------|-----------|
| <i>catarrhalis</i>            |           |           |
| <i>Legionella pneumophila</i> | 5/5 (100) | 3/4 (75)  |
| <i>Klebsiella pneumonia</i>   | 3/3 (100) | 8/8 (100) |

**Tableau 19 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population évaluables sur le plan microbiologique (M92-075)**

| Agent pathogène                            | Lévofloxacine<br>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)              |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>               | 10/10 (100)              |
| <i>Hæmophilus parainfluenzae</i>           | 8/9 (88,9)               |
| <i>Klebsiella pneumonia</i>                | 7/7 (100)                |
| <i>Legionella pneumophila</i>              | 4/5 (80)                 |

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

#### **Caractéristiques démographiques et conception de l'étude**

**Tableau 20 - Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne**

| N° d'étude | Conception de l'étude  | Posologie, voie d'administration et durée   | Nombre de sujets (n) <sup>a</sup> | Âge moyen (tranche) | Sexe masculin/féminin |
|------------|--|---|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|
| CAPSS-197  | Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à l'insu, de noninfériorité | Lévofloxacine orale à 750 mg une fois par jour pendant 5 jours                          | n = 187 <sup>b</sup>              | 58 (18 à 91)        | 93/94                 |
|            |  | Amoxicilline orale à 875 mg / clavulanate à 125 mg trois fois par jour pendant 10 jours | n = 182 <sup>b</sup>              | 59 (20 à 85)        | 88/94                 |
| K90-070    | Étude ouverte, à répartition aléatoire, contrôlée par comparateur actif    | Lévofloxacine orale à 488 mg une fois par jour pendant 5 à 7 jours                      | n = 187                           | 59,8 (21 à 89)      | 107/80                |
|            |  | Cefaclor oral à 250 mg trois fois par jour pendant 7 à 10 jours                         | n = 186                           | 61,2 (19 à 89)      | 108/78                |

| N° d'étude | Conception de l'étude  | Posologie, voie d'administration et durée                           | Nombre de sujets (n) <sup>a</sup> | Âge moyen (tranche) | Sexe masculin/féminin |
|------------|--|---|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|
| M92-024    | Étude ouverte à répartition aléatoire, contrôlée par comparateur actif | Lévoﬂoxacine orale à 500 mg une fois par jour pendant 5 à 7 jours   | n = 248                           | 51,7<br>(18 à 97)   | 124/124               |
|            |  | Céfuroxime axétil oral à 250 mg deux fois par jour pendant 10 jours | n = 244                           | 53,1<br>(18 à 87)   | 140/104               |

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

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

## Résultats de l'étude

### Schéma thérapeutique de 5 jours

**Tableau 21 - Résultats de l'étude CAPSS-197 sur l'exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne**

| Paramètres d'évaluation                         | Lévoﬂoxacine à 750 mg une fois par jour pendant 5 jours; n/N (%)   | Comparateur n/N (%)  | Différence <sup>c</sup> | Intervalle de confiance à 95% <sup>d</sup> |
|---|--|--|-------------------------|--|
| Taux de succès clinique <sup>a</sup>            | Succès <sup>b</sup> :<br>95/120 (79,2)<br>Échec :<br>25/120 (20,8) | Succès <sup>b</sup> :<br>103/126<br>(81,7) Échec :<br>23/126<br>(18,3) | 2,6                     | (-7,8 à 12,9)                              |
| Taux d'éradication microbiologique <sup>e</sup> | 70/86 (81,4)   | 71/89 (79,8)   | -1,6                    | (-13,9 à 10,7)                             |

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

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

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

<sup>d</sup> IC à 95% bilatéral (avec correction de continuité) en ce qui concerne la différence (amoxicilline/clavulanate moins lévoﬂoxacine) des taux de succès clinique

<sup>e</sup> Population évaluable sur le plan microbiologique.

**Tableau 22 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population évaluable sur le plan microbiologique**

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

Schéma thérapeutique de 7 jours

**Tableau 23 - Succès clinique<sup>a</sup> dans le cadre des études pivots sur l'exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne – Sujets évaluable sur le plan clinique**

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

<sup>a</sup> guérison et amélioration

**Tableau 24 - Éradication microbiologique dans le cadre des études pivots sur l'exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne – Sujets évaluable sur le plan microbiologique**

| N° de l'étude | Lévofloxacine<br>n/N (%) | Comparateur<br>n/N (%) | Intervalle de confiance à<br>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 25 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population évaluable sur le plan microbiologique (K90-070)**

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

**Tableau 26 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population évaluables sur le plan microbiologique (M92-024)**

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

### Pneumonie nosocomiale

#### Caractéristiques démographiques et conception de l'étude

**Tableau 27 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la pneumonie nosocomiale**

| N° d'étude | Conception de l'étude   | Posologie, voie d'administration et durée  | Nombre de sujets (n) <sup>a</sup> | Âge moyen (tranche) | Sexe masculin/féminin |
|------------|---|--|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|
| CAPSS-117  | Étude ouverte, à répartition aléatoire, contrôlée par comparateur actif, multicentrique | Lévofoxacine IV à 750 mg une fois par jour pendant ≥ 24 heures avec passage à lévofoxacine orale à 750 mg une fois par jour à la discrétion du chercheur (total de 7 à 15 jours) | n = 220                           | 55,8<br>(19 à 93)   | 161/59                |
|            |   | Imipénem/cilastatine IV de 0,5 à 1 g q6-8h pendant ≥ 3 jours avec passage à ciprofloxacine orale à 750 mg q12h à la discrétion du chercheur (total de 7 à 15 jours)              | n = 218                           | 55,5<br>(18 à 93)   | 154/64                |

<sup>a</sup> Sujets inclus et aléatoirement répartis dans le groupe de traitement

**Tableau 28 - Résultats de l'étude CAPSS-117 sur la pneumonie nosocomiale**

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

<sup>a</sup> Le succès comprend la guérison et l'amélioration; population évaluable sur le plan clinique

<sup>b</sup> Taux globaux d'éradication microbiologique par sujet pour la population évaluable sur le plan microbiologique.

**Tableau 29 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population évaluable sur le plan microbiologique (CAPSS-117)**

| Agent pathogène                 | Lévofoxacine<br>n/N (%) | Comparateur<br>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)                | 5/7 (71,4)             |

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

#### Caractéristiques démographiques et conception de l'étude

**Tableau 30 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur les infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées**

| N° d'étude | Conception de l'étude  | Posologie, voie d'administration et durée                                 | Nombre de sujets (n) <sup>a</sup> | Âge moyen (tranche) | Sexe masculin/féminin |
|------------|--|---|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|
| K90-075    | Étude ouverte, à répartition aléatoire, contrôlée par un comparateur actif | Lévofoxacine orale à 488 mg une fois par jour pendant 7 à 10 jours        | n = 231                           | 42,8 (15 à 85)      | 124/107               |
|            |  | HCl de ciprofloxacine oral 500 mg deux fois par jour pendant 7 à 10 jours | n = 238                           | 45,2 (18 à 88)      | 118/120               |
| L91-031    | Étude à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée                    | Lévofoxacine orale à 500 mg une fois par jour pendant 7 jours             | n = 136                           | 43 (16 à 79)        | 67/69                 |
|            |  | HCl de ciprofloxacine oral 500 mg deux                                    | n = 136                           | 44,3 (15 à 81)      | 78/58                 |

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) <sup>a</sup> | Âge moyen (tranche) | Sexe masculin/féminin |
|------------|-----------------------|---|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|
|            | par comparateur actif | fois par jour pendant 10 jours            |                                   |                     |                       |

<sup>a</sup> Sujets inclus et aléatoirement répartis dans le groupe de traitement

## Résultats de l'étude

**Tableau 31 - Succès clinique<sup>a</sup> dans le cadre des études pivots sur les infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées – Sujets évaluables sur le plan clinique**

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

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

**Tableau 32 - Éradication microbiologique dans le cadre des études pivots sur les infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées – Sujets évaluables sur le plan microbiologique**

| N° de l'étude | Lévofoxacine n/N (%) | Comparateur 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)          | 87/97 (89,7)        | (-11,7 à 5,1)                 |

**Tableau 33 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population évaluable sur le plan microbiologique (K90-075)**

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

**Tableau 34 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population évaluable sur le plan microbiologique (L91-031)**

| Agent pathogène               | Lévofoxacine n/N (%) | Comparateur 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)            | 5/5 (100)           |

**Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées**  
**Caractéristiques démographiques et conception de l'étude**

**Tableau 35 - 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° d'étude     | Conception de l'étude   | Posologie, voie d'administration et durée   | Nombre de sujets (n) <sup>a</sup> | Âge moyen (tranche) | Sexe masculin/féminin |
|----------------|---|---|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|
| LOFBIV-SSS-040 | Étude multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire, comparative | Lévoﬂoxacine orale ou IV à 750 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours  | n = 200                           | 51,9 (18 à 90)      | 126/74                |
|                |   | Ticarcilline/clavulanate IV à 3,1 g toutes les 4 à 6 h, seule ou suivie d'amoxicilline/clavulanate à 875 mg deux par jour (total de 7 à 14 jours) | n = 199                           | 49,8 (18 à 90)      | 117/82                |

<sup>a</sup> Sujets inclus et aléatoirement répartis dans le groupe de traitement

**Tableau 36 - Résultats de l'étude LOFBIV-SSS-040 sur les infections compliquées de la peau et des annexes cutanées**

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

<sup>a</sup> Le succès comprend la guérison et l'amélioration; population évaluable sur le plan clinique

<sup>b</sup> Taux globaux d'éradication microbiologique par sujet pour la population évaluable sur le plan microbiologique.

**Tableau 37 -Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population évaluable sur le plan microbiologique (LOFBIV-SSS-040)**

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

**Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite aiguë**  
**Caractéristiques démographiques et conception de l'étude**

**Tableau 38 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur les infections urinaires compliquées (IUC) et la pyélonéphrite aiguë (PA)**

| N° d'étude | Conception de l'étude   | Posologie, voie d'administration et durée  | Nombre de sujets (n) <sup>a</sup> | Âge moyen (tranche) | Sexe masculin/féminin |
|------------|---|--|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|
| CAPSS-349  | Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu                  | Lévoﬂoxacine IV à 750 mg et/ou lévoﬂoxacine orale à 750 mg une fois par jour pendant 5 jours     | n = 537 <sup>b</sup>              | 54<br>(18 à 94)     | 207/330               |
|            |   | Ciproﬂoxacine IV à 400 mg et/ou ciproﬂoxacine orale à 500 mg deux fois par jour pendant 10 jours | n = 556 <sup>b</sup>              | 54,4<br>(18 à 93)   | 220/336               |
| L91-058    | Étude à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par comparateur actif | Lévoﬂoxacine orale à 250 mg mg une fois par jour pendant 10 jours                                | n = 285                           | 51,7<br>(18 à 95)   | 117/168               |
|            |   | Ciproﬂoxacine orale à 500 mg deux fois par jour pendant 10 jours                                 | n = 282                           | 49,7<br>(18 à 93)   | 112/170               |
| L91-059    | Étude ouverte, à répartition aléatoire, contrôlée par comparateur actif       | Lévoﬂoxacine orale à 250 mg une fois par jour pendant 7 à 10 jours                               | n = 326                           | 62,5<br>(19 à 92)   | 124/202               |
|            |   | HCl de loméﬂoxacine oral à 400 mg une fois par jour pendant 14 jours                             | n = 324                           | 59,9<br>(18 à 91)   | 105/219               |

<sup>a</sup> Sujets inclus et aléatoirement répartis dans le groupe de traitement

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

## Résultats de l'étude

### Schéma thérapeutique de 5 jours

**Tableau 39 - Succès clinique<sup>a</sup> en ce qui concerne les infections urinaires compliquées (IUc) et la pyélonéphrite aiguë (PA) – Sujets évaluable sur le plan microbiologique**

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

<sup>a</sup> Le succès clinique comprend les sujets qui étaient guéris ou dont l'état s'était amélioré lors de la visite après le traitement.

<sup>b</sup> Intervalle de confiance bilatéral à 95 % en ce qui concerne la différence (comparateur moins lévoﬂoxacine).

**Tableau 40 - 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 une fois par jour pendant 5 jours | Comparateur      | Différence <sup>f</sup> | Intervalle de confiance à 95% <sup>g</sup> |
|--|---|---|------------------|-------------------------|--|
| Éradication microbiologique <sup>a</sup> | <b>Population en ITT<sup>b,c</sup></b>                                |   |                  |                         |  |
|  | Globale (IUc ou PA)   | 240/317 (75,7)  | 229/302 (75,8)   | 0,1                     | (-6,6 à 6,9)                               |
|  | IUc   | 162/223 (72,6)  | 151/204 (74)     | 1,4                     | (-7 à 9,8)                                 |
|  | PA  | 78/94 (83)  | 78/98 (79,6)     | -3,4                    | (-14,4 à 7,6)                              |
|  | <b>Population évaluable sur le plan microbiologique<sup>d,e</sup></b> |   |                  |                         |  |
|  | Globale (IUc ou PA)   | 228/265 (86 %)  | 215/241 (89,2 %) | 3,2                     | (-2,5 à 8,9)                               |
|  | IUc   | 154/185 (83,2 %)  | 144/165 (87,3 %) | 4                       | (-3,4 à 11,4)                              |
|  | PA  | 74/80 (92,5 %)  | 71/76 (93,4 %)   | 0,9                     | (-7,1 à 8,9)                               |

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

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

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

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

<sup>e</sup> Le groupe représenté par la population évaluable sur le plan microbiologique. comprenait un petit nombre de sujets traités par voie intraveineuse (lévoﬂoxacine : 4; Comparateur : 3), munis d'un cathéter (lévoﬂoxacine : 3;

Comparateur : 3) ou présentant une bactériémie (lévofloxacine : 10; Comparateur : 8)

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

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

**Tableau 41 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène lors de la visite après le traitement**

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

**Tableau 42 - Taux de rechute lors de la visite après l'étude<sup>a</sup>**

|   | Lévofloxacine à 750 mg x 5 jours<br>n/N (%) | Comparateur<br>n/N (%) |
|---|---|------------------------|
| <b>Population en ITTm</b>                               |   |                        |
| Global (IUc ou PA)                                      | 13/207 (6,3)                                | 11/204 (5,4)           |
| IUc   | 8/136 (5,9)                                 | 10/139 (7,2)           |
| PA  | 5/71 (7)                                    | 1/65 (1,5)             |
| <b>Population évaluable sur le plan microbiologique</b> |   |                        |
| Global (IUc ou PA)                                      | 12/199 (6)                                  | 11/195 (5,6)           |
| IUc   | 7/131 (5,3)                                 | 10/135 (7,4)           |
| PA  | 5/68 (7,4)                                  | 1/60 (1,7)             |

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

Schéma thérapeutique de 10 jours

**Tableau 43 - Succès clinique<sup>a</sup> dans le cadre des études pivots sur les sur les IUC et la PA – Sujets évaluable sur le plan microbiologique**

| N° de l'étude | Lévofoxacine<br>n/N (%) | Comparateur<br>n/N (%) | Intervalle de<br>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)                       |

<sup>a</sup> guérison et amélioration

**Tableau 44 - Éradication microbiologique dans le cadre des études pivots sur les sur les IUC et la PA – Sujets évaluable sur le plan microbiologique**

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

**Tableau 45 -Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population évaluable sur le plan microbiologique (L91-058)**

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

**Tableau 46 -Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population évaluable sur le plan microbiologique (L91-059)**

| Agent pathogène               | Lévofoxacine<br>n/N (%) | Comparateur<br>n/N (%) |
|-------------------------------|-------------------------|------------------------|
| <i>Escherichia coli</i>       | 118/119 (99,2)          | 116/118 (98,3)         |
| <i>Klebsiella pneumonia</i>   | 29/31 (93,5)            | 23/25 (92)             |
| <i>Proteus mirabilis</i>      | 11/11 (100)             | 9/9 (100)              |
| <i>Streptococcus faecalis</i> | 4/8 (50)                | 6/8 (75)               |
| <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

### Caractéristiques démographiques et conception de l'étude

**Tableau 47 - Résumé des données démographiques de la population à l'étude pour les essais cliniques sur les infections urinaires non compliquées**

| N° d'étude    | Conception de l'étude   | Posologie, voie d'administration et durée                     | Nombre de sujets (n) <sup>a</sup> | Âge moyen (tranche) | Sexe masculin/féminin |
|---------------|---|---|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|
| LOFBO-UTI-060 | Étude à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par comparateur actif, multicentrique | Lévoﬂoxacine orale à 250 mg une fois par jour pendant 3 jours | n = 298                           | 31,3<br>(18 à 57)   | 0/298                 |
|               |   | Ofloxacine orale à 200 mg deux fois par jour pendant 3 jours  | n = 296                           | 32<br>(18 à 71)     | 0/296                 |

<sup>a</sup> Sujets inclus et aléatoirement répartis dans le groupe de traitement

### Résultats de l'étude

**Tableau 48 - Résultats de l'étude LOFBO-UTI-060 sur les infections urinaires non compliquées**

| Paramètres d'évaluation                         | Lévoﬂoxacine n/N (%) | Comparateur n/N (%) | Intervalle de confiance à 95% |
|---|----------------------|---------------------|-------------------------------|
| Taux de succès clinique <sup>a</sup>            | 154/157 (98,1)       | 160/165 (97)        | (-4,8 à 2,6)                  |
| Taux d'éradication microbiologique <sup>b</sup> | 151/157 (96,2)       | 153/165 (92,7)      | (-8,7 à 1,8)                  |

<sup>a</sup> Le succès comprend la guérison et l'amélioration; population évaluable sur le plan microbiologique.

<sup>b</sup> Taux globaux d'éradication microbiologique par sujet pour la population évaluable sur le plan microbiologique.

**Tableau 49 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population évaluable sur le plan microbiologique (LOFBO-UTI-060)**

| Agent pathogène                     | Lévoﬂoxacine n/N (%) | Comparateur 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)           |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | 8/8 (100)            | 3/3 (100)           |
| <i>Staphylococcus aureus</i>        | 5/5 (100)            | 3/3 (100)           |

## Prostatite bactérienne chronique

### Caractéristiques démographiques et conception de l'étude

**Tableau 50 - Résumé des données démographiques de la population à l'étude pour les essais cliniques sur la prostatite bactérienne chronique**

| N° d'étude | Conception de l'étude  | Posologie, voie d'administration et durée                        | Nombre de sujets (n) <sup>a</sup> | Âge moyen (tranche) | Sexe masculin/féminin |
|------------|--|--|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|
| CAPSS-101  | Étude à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par comparateur actif, comparative | Lévoﬂoxacine orale à 500 mg une fois par jour pendant 28 jours   | n = 197                           | 50,9 (18 à 81)      | 197/0                 |
|            |  | Ciproﬂoxacine orale à 500 mg deux fois par jour pendant 28 jours | n = 180                           | 51,5 (19 à 83)      | 180/0                 |

<sup>a</sup> Sujets inclus et aléatoirement répartis dans le groupe de traitement.

### Résultats de l'étude

**Tableau 51 - Résultats de l'étude CAPSS-101 sur la prostatite bactérienne chronique**

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

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

<sup>b</sup> Taux globaux d'éradication microbiologique par sujet pour la population évaluable sur le plan microbiologique.

**Tableau 52 - Taux d'éradication microbiologique selon l'agent pathogène pour la population évaluable sur le plan microbiologique (CAPSS-101)**

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

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de bioéquivalence comparative AA05476 a utilisé une étude bi-directionnelle randomisée, croisée et à dose unique, de Pro Doc Ltée. et Ortho-McNeil Pharmaceutical, Etats-Unis (Levaquin®) 750 mg comprimés de la lévoﬂoxacine dans huit mâle en bonne santé et dix

femelles, non enceintes, en bonne santé, dans des conditions de jeûne. La table suivante présente un résumé des données comparatives de disponibilité biologique démontrant la bioéquivalence des comprimés d'essai et de référence.

**Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité**

| Lévoﬂoxacine<br>(1 comprimé à 750 mg)<br>À partir des données mesurées<br>Non corrigées en fonction de la puissance<br>Moyenne géométrique<br>Moyenne arithmétique (CV %) |                            |                             |                                       |                             |
|---|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| Paramètre   | Comprimés de Lévoﬂoxacine* | Comprimés de Levaquin® †    | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance 90% |
| ASC <sub>T</sub><br>(ng·h/mL)   | 66473.02<br>67651.2 (21.6) | 68106.69<br>69096.8 (18.9)  | 97.6%                                 | 94.4%-100.9%                |
| ASC <sub>I</sub><br>(ng·h/mL)   | 68208.39<br>69342.4 (21.0) | 69870.88<br>70898.9 (18.5%) | 97.6%                                 | 94.6%-100.7%                |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)   | 6442.074<br>6632.22 (22.0) | 6760.017<br>6934.44 (22.0)  | 95.3%                                 | 89.4%-101.6%                |
| T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)   | 1.882 (46.0)               | 1.793 (44.0)                |                                       |                             |
| T <sub>½</sub> <sup>§</sup> (h)   | 5.919 (17.3)               | 5.915 (16.4)                |                                       |                             |

\* Lévoﬂoxacine comprimés de 750 mg, fabriqués pour Pro Doc Ltée.

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

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

## 15 MICROBIOLOGIE

La lévoﬂoxacine est l'isomère L du racémate ofloxacine, un antibactérien de la famille des quinolones. L'activité antibactérienne de l'ofloxacine réside principalement dans l'isomère L. 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 L produit plus de liaisons hydrogène et, de ce fait, des complexes plus stables avec l'ADN-gyrase que l'isomère D. Sur le plan microbiologique, cela se traduit par une activité antibactérienne entre 25 et 40 fois plus élevée pour l'isomère L, la lévoﬂoxacine, que pour l'isomère D. Les quinolones inhibent rapidement et spécifiquement la synthèse de l'ADN bactérien.

La lévofloxacine est active *in vitro* contre un large éventail de bactéries à Gram positif et Gram négatif aérobies et anaérobies. 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 dans le [tableau 53](#).

**Tableau 53 - Activité *in vitro* de la lévofloxacine contre des isolats cliniques**

| Organisme                                    | Nombre d'isolats | CMI (mcg/ml) |       |                 |
|--|------------------|--------------|-------|-----------------|
|  |                  | 50%          | 90%   | Plage           |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>               | (57)             | 0,120        | 16    | 0,060 à > 16    |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>           | (48)             | 0,250        | 0,250 | 0,030 à 64      |
| <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     | 0,015 à 8       |
| <i>Enterobacter spp.</i>                     | (200)            | 0,060        | 0,500 | ≤ 0,008 à > 16  |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>                | (44)             | 0,250        | 0,500 | 0,060 à 2       |
| <i>Enterobacter agglomerans</i>              | (13)             | 0,250        | 0,250 | 0,060 à 0,500   |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                  | (97)             | 0,250        | 0,500 | 0,025 à 16      |
| <i>Enterococcus spp.</i>                     | (162)            | 1            | > 16  | 0,500 à > 16    |
| <i>Enterococcus (Streptococcus) faecalis</i> | (122)            | 1            | 16    | 0,250 à 64      |
| <i>Escherichia coli</i>                      | (817)            | 0,030        | 0,060 | ≤ 0,008 à > 16  |
| <i>Hæmophilus influenzae</i>                 | (94)             | 0,015        | 0,015 | ≤ 0,008 à 0,030 |
| <i>Hæmophilus parainfluenzae</i>             | (127)            | 0,250        | 0,250 | 0,015 à 1       |
| <i>Hæmophilus parahemolyticus</i>            | (12)             | 0,250        | 0,250 | 0,008 à 0,250   |
| <i>Klebsiella spp.</i>                       | (345)            | 0,060        | 1     | 0,015 à 16      |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                    | (43)             | 0,250        | 0,250 | 0,030 à 2       |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                 | (225)            | 0,250        | 0,500 | 0,060 à 18      |
| <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      |
| <i>Morganella morganii</i>                   | (43)             | 0,060        | 1     | 0,0150 à > 16   |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                 | (60)             | 0,250        | 0,500 | 0,250 à 0,500   |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                 | (47)             | ≤ 0,008      | 0,016 | ≤ 0,008 à 0,060 |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                | (13)             | 0,250        | 0,250 | 0,250 à 0,500   |
| <i>Proteus et Providencia spp.</i>           | (36)             | 0,060        | 1     | 0,015 à > 16    |
| <i>Proteus mirabilis</i>                     | (123)            | 0,060        | 0,120 | 0,015 à 4       |
| <i>Proteus vulgaris</i>                      | (14)             | 0,250        | 0,250 | 0,250 à 0,500   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>†</sup>   | (378)            | 1            | 8     | 0,030 à > 16    |
| <i>Pseudomonas maltophilia</i>               | (17)             | 0,500        | 2     | 0,250 à 4       |
| <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    |
| <i>Serratia marcescens</i>                   | (42)             | 0,250        | 1     | 0,125 à 4       |

| Organisme   | Nombre d'isolats | CMI (mcg/ml) |       |               |
|---|------------------|--------------|-------|---------------|
|   |                  | 50%          | 90%   | Plage         |
| <i>Staphylococcus aureus</i>  | (565)            | 0,250        | 0,500 | 0,125 à 32    |
| <i>Staphylococcus aureus</i> , résistant à la méthicilline (SARM)**                   | (25)             | 0,250        | 0,500 | 0,120 à 1     |
| <i>Staphylococcus aureus</i> , sensible à la méthicilline (SASM)                      | (25)             | 0,250        | 0,500 | 0,120 à 0,500 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> , résistant à l'oxacilline                               | (62)             | 8            | > 16  | 0,120 à > 16  |
| <i>Staphylococcus aureus</i> , sensible à l'oxacilline                                | (367)            | 0,120        | 0,500 | 0,030 à 16    |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>   | (47)             | 0,250        | 8     | 0,250 à 32    |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> , résistant à la méthicilline (SERM)                | (14)             | 0,250        | 0,250 | 0,120 à 0,500 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> , sensible à la méthicilline (SESM)                 | (12)             | 0,250        | 1     | 0,250 à 1     |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i>   | (16)             | 0,500        | 1     | 0,250 à 2     |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>   | (43)             | 2            | 16    | 0,250 à 16    |
| <i>Streptococcus</i> (groupe viridans)  | (8)              | 0,750        | 1     | 0,250 à 1     |
| <i>Streptococcus</i> (groupe C)   | (28)             | 0,500        | 1     | 0,250 à 2     |
| <i>Streptococcus</i> (groupe G)   | (34)             | 0,500        | 1     | 0,250 à 2     |
| <i>Streptococcus agalactiæ</i>  | (96)             | 1            | 2     | 0,500 à 2     |
| <i>Streptococcus milleri</i>  | (35)             | 0,500        | 1     | 0,250 à 4     |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>   | (99)             | 1            | 1     | 0,500 à 2     |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> , sensible à la pénicilline (CMI ≤ 0,06 mcg/mL) ±     | (2 699)          | 0,500        | 1     | ≤ 0,004 à > 8 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> , résistant à la pénicilline (CMI ≥ 2,0 mcg/mL) ±     | (538)            | 0,500        | 1     | ≤ 0,004 à 2   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> , sensible à la clarithromycine (CMI ≤ 0,25 mcg/mL) ± | (502)            | 0,500        | 1     | 0,250 à > 16  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> , résistant à la clarithromycine (CMI ≥ 1,0 mcg/mL) ± | (136)            | 1            | 2     | 0,12 à 16     |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> , résistant à l'érythromycine (CMI ≥ 1,0 mcg/mL) ±    | (27)             | 1            | 1     | 0,500 à 16    |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>   | (87)             | 0,500        | 1     | 0,250 à 2     |
| <i>Streptococcus sanguis</i>  | (19)             | 1            | 2     | 0,250 à 2     |

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

†† Les données obtenues pour des isolats issues d'études cliniques sur les infections compliquées de la peau et des annexes cutanées, et de la littérature, indiquent que la valeur de la CMI a augmenté pour le SARM (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 transmissibles sexuellement](#)).

### Résistance

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

### Épreuves de sensibilité

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

### Techniques de dilution

Des méthodes quantitatives sont employées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antimicrobiens. Ces valeurs permettent d'estimer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées à l'aide d'un procédé normalisé, fondé sur une méthode de dilution\*<sub>1</sub> (en bouillon ou en gélose) ou une méthode équivalente, et les épreuves doivent être effectuées à partir d'inoculum dont les concentrations sont standardisées et de concentrations standardisées de lévofloxacine sous forme de poudre. Les CMI doivent être interprétées selon les critères suivants :

Pour les micro-organismes aérobies autres que *Hæmophilus influenzae*, *Hæmophilus parainfluenzæ* et *Streptococcus pneumoniae* :

| <u>CMI (mcg/mL)</u> | <u>Interprétation</u> |
|---------------------|-----------------------|
| ≤ 2                 | Sensible (S)          |
| 4                   | Intermédiaire (I)     |
| ≥ 8                 | Résistant (R)         |

Pour *Hæmophilus influenzae* et *Hæmophilus parainfluenzæ*<sup>a</sup> :

| <u>CMI (mcg/mL)</u> | <u>Interprétation</u> |
|---------------------|-----------------------|
| ≤ 2                 | Sensible (S)          |

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

L'absence actuelle de données relatives aux souches résistantes empêche de définir des catégories autres que « sensibles ». Toute souche ne semblant pas sensible d'après la valeur de la CMI doit être envoyée à un laboratoire de référence pour y être analysée davantage.

Pour *Streptococcus pneumoniae*<sup>b</sup> :

| <b><u>CMI (mcg/mL)</u></b> | <b><u>Interprétation</u></b> |
|----------------------------|------------------------------|
| ≤ 2                        | Sensible (S)                 |
| 4                          | Intermédiaire (I)            |
| ≥ 8                        | Résistant (R)                |

<sup>b</sup> Normes d'interprétation valables seulement pour les épreuves de sensibilité effectuées selon la méthode de microdilution en bouillon à l'aide d'un bouillon de Mueller-Hinton dont la concentration en cations est ajustée, enrichi de 2 à 5 % de sang lysé de cheval.

Si l'agent pathogène est sensible, il sera probablement inhibé par les concentrations de l'antimicrobien pouvant habituellement être atteintes dans le sang. Si la sensibilité de l'agent pathogène est « intermédiaire (I) », le résultat doit être considéré comme équivoque et, si l'agent pathogène n'est pas totalement sensible à un autre médicament pouvant être administré, l'épreuve de sensibilité doit être refaite. Cette catégorie laisse supposer que l'usage clinique du médicament est limité aux infections confinées dans les régions de l'organisme où le médicament atteint des concentrations élevées ou quand des doses élevées peuvent être administrées. Cette catégorie procure aussi une zone tampon qui empêche la survenue d'importantes divergences d'interprétation dues à des facteurs techniques non maîtrisables. Un cas dit « résistant » indique que l'agent pathogène n'est pas susceptible d'être inhibé si l'antimicrobien atteint les concentrations habituellement obtenues dans le sang; on doit alors choisir un autre traitement.

Il faut utiliser des micro-organismes de laboratoire témoins pour réguler les aspects techniques des épreuves de sensibilité normalisées. La poudre de lévofloxacine normalisée doit donner les CMI suivantes :

| <b>Micro-organisme</b>          |                         | <b>CMI (mcg/ml)</b> |
|---------------------------------|-------------------------|---------------------|
| <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 <sup>c</sup> | 0,008 à 0,03        |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ATCC 49619 <sup>d</sup> | 0,5 à 2             |

<sup>c</sup> Pour le contrôle de la qualité, l'intervalle n'est valable que pour la souche ATCC 49247 d'*H. influenzae* et que si l'épreuve est effectuée selon la méthode de microdilution en bouillon à l'aide d'un milieu HTM (Haemophilus Test Medium)<sup>\*1</sup>.

<sup>d</sup> Pour le contrôle de la qualité, l'intervalle n'est valable que pour la souche ATCC 49619 de *S. pneumoniae* et que si l'épreuve est effectuée selon la méthode de microdilution en bouillon à l'aide d'un bouillon de Mueller-

Hinton dont la concentration en cations est ajustée, enrichi de 2 à 5 % de sang lysé de cheval.

### Méthodes de diffusion

Les méthodes quantitatives qui exigent la mesure de diamètres de zone donnent aussi des estimations reproductibles de la sensibilité des bactéries aux agents antimicrobiens. Pour l'une de ces méthodes normalisées\*2, on doit utiliser des inoculums dont les concentrations sont standardisées. Selon cette méthode, la sensibilité des micro-organismes à la lévofloxacine est déterminée à l'aide de disques de papier imprégnés d'une solution de lévofloxacine, à raison de 5 mcg de cette substance. Les résultats obtenus par le laboratoire pour l'épreuve de sensibilité normalisée effectuée avec un disque renfermant 5 mcg de lévofloxacine doivent être interprétés selon les critères suivants :

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

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

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

| <u>Diamètre de la zone (mm)</u> | <u>Interprétation</u> |
|---------------------------------|-----------------------|
| ≥ 17                            | Sensible (S)          |

<sup>e</sup> Ces normes d'interprétation ne s'appliquent qu'aux études de sensibilité pour *Hæmophilus influenzae* et *Hæmophilus parainfluenzæ* par la méthode des disques utilisant un milieu-test *Hæmophilus*\* (HIM)<sup>2</sup>.

L'absence actuelle de données relatives aux souches résistantes empêche de définir des catégories autres que « sensibles ». Toute souche pour laquelle on obtient un diamètre de la zone suggérant une non sensibilité doit être envoyée à un laboratoire de référence pour y être analysée davantage.

Pour *Streptococcus pneumoniae*<sup>f</sup> :

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

<sup>f</sup> Ces normes concernant le diamètre des zones pour *Streptococcus pneumoniae* s'appliquent uniquement aux

études de sensibilité effectuées à l'aide d'une gélose de Mueller-Hinton enrichie de 5 % de sang de mouton incubé dans du CO<sub>2</sub> à 5 %.

Pour les résultats obtenus par des techniques de dilution, l'interprétation doit suivre les règles cidessus. Il doit y avoir une corrélation entre le diamètre obtenu par la méthode des disques et la CMI de la lévofloxacine.

Comme c'est le cas des techniques de dilution normalisées, il faut utiliser des micro-organismes de laboratoire témoins pour réguler les aspects techniques des épreuves par diffusion. Pour la technique de diffusion, un disque renfermant 5 mcg de lévofloxacine doit fournir les diamètres de zone suivants avec ces souches du contrôle de la qualité des épreuves de laboratoire :

| 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 <sup>g</sup> | 32 à 40                  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ATCC 49619 <sup>h</sup> | 20 à 25                  |

<sup>g</sup> Pour le contrôle de la qualité, l'intervalle n'est valable que pour la souche ATCC 49247 d'*H. influenzae* et que si l'épreuve est effectuée selon la méthode des disques à l'aide d'un milieu HTM (Haemophilus Test Medium)\*<sup>2</sup>.

<sup>h</sup> Pour le contrôle de la qualité, l'intervalle n'est valable que pour la souche ATCC 49619 de *S. pneumoniae* et que si l'épreuve est effectuée selon la méthode des disques à l'aide d'une gélose de Mueller-Hinton enrichie de 5 % de sang de mouton incubé dans du CO<sub>2</sub> à 5 %.

#### ‡ RÉFÉRENCES

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, quatrième édition, 1997.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, sixième 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 de toxicité particulières.

#### Toxicité aiguë

#### Tableau 54 - Résumé des études de toxicité aiguë

| <b>SOUCHE/ESPÈCE</b> | <b>NOMBRE D'ANIMAUX PAR GROUPE</b> | <b>VOIE D'ADMINISTRATION</b> | <b>DL<sub>50</sub> mg/kg</b> | <b>RÉSUMÉ DES SIGNES DE TOXICITÉ</b>  |
|----------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---|
| Souris               | M-10<br>F-10                       | orale                        | 1881<br>1803                 | ↓ de l'activité locomotrice, ptose, dépression respiratoire, tremblements, convulsions  |
| Souris               | M-10                               | orale                        | 1943                         | ↓ de l'activité locomotrice, ptose, prostration, tremblements, convulsions  |
| Rat                  | M-10<br>F-10                       | orale                        | 1478<br>1507                 | salivation, ptose, ↓ de l'activité locomotrice, tremblements, convulsions, dépression respiratoire  |
| Rat                  | M-10                               | orale                        | 1754                         |   |
| Singe                | F-2                                | orale                        | > 250                        | selles molles, ↓ transitoire de la numération plaquettaire et ↑ du poids corporel à 250 mg/kg; ↑ transitoire du taux de bilirubine, ↓ du poids corporel et vomissements à 500 mg/kg |
| Souris               | M-10<br>F-10                       | i.v.                         | 268<br>323                   | ↓ de l'activité locomotrice, ptose, posture anormale, tachypnée, convulsions, dyspnée   |
| Souris               | M-5                                | i.v.                         | 244                          | symptômes antérieurs à la mort : tachypnée, collapsus, dyspnée, convulsions, arrêt respiratoire. Chez les survivants : ↓ de l'activité locomotrice et collapsus                     |
| Rat                  | M-10<br>F-10                       | i.v.                         | 423<br>395                   | ↓ de l'activité locomotrice, prostration suivie de dépression respiratoire, tachypnée, dyspnée, convulsions, tremblements, salivation   |

| SOUCHE/ESPÈCE | NOMBRE D'ANIMAUX PAR GROUPE | VOIE D'ADMINISTRATION | DL <sub>50</sub> mg/kg | RÉSUMÉ DES SIGNES DE TOXICITÉ   |
|---------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------|---|
| 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. Les valeurs sont revenues à la normale au jour 8. |
| Singe         | F-2                         | i.v.                  | > 200                  | 200 mg/kg : ptose, vomissements, ↓ de l'activité locomotrice, prostration et anorexie, urines cétoniques, protéinurie, ↓ du glucose. Ptose et vomissements à 100 mg/kg.   |

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

#### Toxicité subchronique

**Tableau 55 - Résumé des études de toxicité subchronique**

| Espèce<br>Âge/groupe/nombre<br>Sexe/groupe                | Voie<br>d'administration<br>Posologie<br>Durée | Résultats  |
|---|--|--|
| Rat<br>4 à 6 semaines<br>4 groupes<br>10 ♀ et 10 ♂/groupe | orale<br>0, 50, 200, 800<br>4 semaines         | <b>Létalité</b> : Aucun décès lié au traitement.<br><b>Observations cliniques</b> : Salivation, tacheture du corps, pâleur transitoire et hypothermie à 800 mg/kg. ↓ transitoire de la CA chez les ♂ traités et ↓ du gain pondéral au cours de la semaine 1 chez les ♂ à 800 mg/kg. <b>Pathologie clinique</b> : ↑ de la numération leucocytaire due à une ↑ des |

| Espèce<br>Âge/groupe/nombre<br>Sexe/groupe                | Voie<br>d'administration<br>Posologie<br>Durée                  | Résultats  |
|---|---|--|
|   |   | lymphocytes à 800 mg/kg. ↓ des neutrophiles polymorphonucléaires chez les ♀ traitées et à 50 et 200 mg/kg chez ♂. ↓ des taux de K <sup>+</sup> , de Cl <sup>-</sup> et de l'urée et ↑ des taux de P et d'ALT (principalement à 800 mg/kg). Rapport M:E plus élevé à 800 mg/kg. <b>Micro</b> : ↓ relative du poids du cœur à 800 mg/kg et ↑ du poids du cæcum à 200 à 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<br>4 à 5 semaines<br>4 groupes<br>20 ♀ et 20 ♂/groupe | orale<br>0, 20, 80, 320<br>26 semaines                          | <b>Létalité</b> : Aucun décès lié au traitement. <b>Observations cliniques</b> : Salivation, ↑ des grosses boulettes fécales et tacheture du poil principalement à 320 mg/kg. ↑ de la CA à 80 et 320 mg/kg, ↑ du taux de conversion alimentaire chez les ♀ à 320 mg/kg. <b>Pathologie clinique</b> : ↓ des neutrophiles polymorphonucléaires chez tous les rats traités, ↑ du taux de glucose (♂ traités), ↓ du taux de triglycérides (320 mg/kg rats), ↓ de β-globuline (rats traités), d'α-globuline (♀ traitées), de Cl <sup>-</sup> (320 mg/kg rats et 80 mg/kg ♀) et de protéines totales (80 et 320 mg/kg ♂), ↑ du pH urinaire à 80 et 320 mg/kg. <b>Micro</b> : ↑ du poids du cæcum liée à la dose, cæcum allongé et/ou distendu et cellules calciformes 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<br>6 semaines<br>5 groupes<br>10 ♀ et 10 ♂/groupe     | Mélangé à la nourriture<br>0, 100, 200, 400, 800<br>13 semaines | <b>Létalité</b> : Aucun décès. <b>Observations cliniques</b> : ↓ du poids corporel à 400 à 800 mg/kg. <b>Pathologie clinique</b> : ↓ des taux de protéines totales (≥ 200 mg/kg), de la globuline et des triglycérides (à 800 mg/kg chez les ♂ seulement). ↑ des taux de phosphatase alcaline à 800 mg/kg  |

| Espèce<br>Âge/groupe/nombre<br>Sexe/groupe            | Voie<br>d'administration<br>Posologie<br>Durée | Résultats  |
|---|--|--|
|   |  | (♀). <b>Micro</b> : ↓ du poids absolu du foie à ≥ 400 mg/kg (♂), ↑ du poids et distension du cæcum (≥ 100 mg/kg). Pas d'arthropathie. DSENO = 100 mg/kg/jour. IT = 14.   |
| Rat<br>4 semaines<br>3 groupes,<br>5 ♂/groupe         | i.v.<br>0, 20, 100<br>10 jours                 | Rien de particulier à signaler   |
| Rat<br>4 semaines<br>4 groupes,<br>4 ♂/groupe         | i.v.<br>0, 10, 40, 160<br>2 semaines           | <b>Létalité</b> : Aucun décès. <b>Observations cliniques</b> : Rien de particulier à signaler. <b>Pathologie clinique et micro</b> : Cristallurie, ↑ du poids du cæcum et légère ↓ des taux d'AST et d'ALT à 160 mg/kg. Pas d'arthropathie. DSENO = 40 mg/kg/jour. IT = 5,6.   |
| Rat<br>5 semaines<br>4 groupes<br>10 ♀ et 10 ♂/groupe | i.v.<br>0, 20, 60, 180<br>4 semaines           | <b>Létalité</b> : Aucun décès. <b>Observations cliniques</b> : ↓ transitoire de l'activité spontanée, blépharoptose (♂), ↓ du gain pondéral et de la CA et enflure au point d'injection à 180 mg/kg. <b>Pathologie clinique</b> : ↓ des protéines totales et de l'albumine, du rapport A/G, de l'activité cholinestérase, des protéines urinaires et de la numération érythrocytaire. ↑ de la numération leucocytaire, des réticulocytes et du fibrinogène à 180 mg/kg. Cristallurie. <b>Micro</b> : ↓ du poids du thymus, du foie, du cœur, des ovaires et du cerveau en raison d'une ↓ du gain pondéral. ↑ du poids du cæcum à 60 et 180 mg/kg. Arthropathie à 60 et 180 mg/kg. DSENO = 20 mg/kg/jour. IT = 2,8. |
| Rat<br>6 semaines<br>4 groupes<br>10 ♀ et 10 ♂/groupe | i.v.<br>0, 10, 30, 90<br>13 semaines           | <b>Létalité</b> : Aucune. <b>Observations cliniques</b> : Légère ↓ de la CA à 30 et 90 mg/kg (♂). <b>Pathologie clinique</b> : Légère ↓ des taux de protéines totales, de phospholipides et de cholestérol à 90 mg/kg (♂) due à une ↓ de la CA. Légère ↑ du rapport A/G et de l'albumine à 30 et 90 mg/kg (♂). Cristallurie à 30 et 90 mg/kg (♂) et à 90 mg/kg (♀). <b>Micro</b> : ↑ du poids du cæcum, arthropathie bénigne à 90 mg/kg. DSENO = 30 mg/kg/jour.  |

| Espèce<br>Âge/groupe/nombre<br>Sexe/groupe            | Voie<br>d'administration<br>Posologie<br>Durée | Résultats   |
|---|--|---|
| Chien<br>4 à 5 mois<br>5 groupes<br>3 ♂/groupe        | i.v.<br>0, 2, 4, 15, 60<br>2 semaines          | IT = 4,2.<br><b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : Effets de type histaminique à 15 et 60 mg/kg, ↓ du gain pondéral et de la CA à 60 mg/kg. <b>Pathologie clinique</b> : ↑ du taux plasmatique de fibrinogène et de la densité urinaire; ↓ du taux de fer sérique. <b>Micro</b> : ↓ du poids absolu du foie à 60 mg/kg et ↓ du poids absolu et relatif des testicules à 4, 15 et 60 mg/kg; formation de thrombus dans les vaisseaux injectés à 60 mg/kg, arthropathie et retard de la maturation testiculaire à ≥ 4 mg/kg. DSENO = 2 mg/kg/jour. IT = 0,28. |
| Chien<br>18 mois<br>3 groupes<br>3 ♂/groupe           | i.v.<br>0, 10, 30<br>2 semaines                | <b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : Effets de type histaminique et ↓ de l'activité à 10 et 30 mg/kg. Les signes ont disparu 30 minutes après l'administration, à l'exception de la ↓ de l'activité. <b>Pathologie clinique</b> : Rien de particulier à signaler. <b>Micro</b> : Rien de particulier à signaler. DSENO pour arthropathie = 30 mg/kg/jour. IT = 4,2.  |
| Chien<br>7 à 8 mois<br>4 groupes<br>3 ♀ et 3 ♂/groupe | perfusion<br>0, 3, 10, 30<br>4 semaines        | <b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques</b> : Effets de type histaminique de façon proportionnelle à la dose. <b>Pathologie clinique</b> : Rien de particulier. <b>Micro</b> : Arthropathie à ≥ 10 mg/kg/jour. DSENO = 3 mg/kg/jour. IT = 0,42.   |
| Singe<br>2 à 4 ans<br>4 groupes<br>3 ♀ et 3 ♂/groupe  | orale<br>0, 10, 30, 100<br>4 semaines          | <b>Létalité</b> : Aucune mortalité. <b>Observations cliniques et Pathologie clinique</b> : Salivation et diarrhée à 100 mg/kg. Certains animaux présentaient parfois ce qui semblait être du sang dans leurs urines. Légère perte de poids, glandes surrénales inhabituellement grandes chez un singe et pH urinaire faible chez deux singes à 100 mg/kg/jour. <b>Micro</b> : Rien de particulier. DSENO = 30 mg/kg/jour. IT = 4,2.   |

| Espèce<br>Âge/groupe/nombre<br>Sexe/groupe           | Voie<br>d'administration<br>Posologie<br>Durée | Résultats   |
|--|--|---|
| Singe<br>2 à 4 ans<br>4 groupes<br>4 ♀ et 4 ♂/groupe | orale<br>0, 10, 25, 62,5<br>26 semaines        | <b>Létalité</b> : Aucune. <b>Observations cliniques</b> : ↓ de la CA chez un mâle à forte dose au cours de la première moitié de l'étude. <b>Pathologie clinique et micro</b> : Rien de particulier à signaler. DSENO = 62,5 mg/kg/jour. IT = 8,75.   |
| Singe<br>2 à 4 ans<br>4 groupes<br>3 ♀ et 3 ♂/groupe | i.v.<br>0, 10, 25, 63<br>4 semaines            | <b>Létalité</b> : Aucune. <b>Observations cliniques</b> : Selles molles et légère ↓ de la CE à 25 et 63 mg/kg; ptose, inactivité occasionnelle et ↓ de la CA (♀) à 63 mg/kg. <b>Pathologie clinique</b> : Rien de particulier à signaler. <b>Micro</b> : Rien de particulier à signaler. DSENO = 10 mg/kg/jour. IT = 1,4. |

Posologie = mg/kg/jour; A/G = albumine/globuline; ALT = alanine-aminotransférase; AST = aspartateaminotransférase; CA = consommation alimentaire; CE = consommation d'eau; Cl = chlore; DSENO = dose sans effet nocif observable; Fe = fer; K+ = potassium; 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); M:E = myéloïdes:érythroïdes; Micro = observations macroscopiques et microscopiques; P = phosphore; PAL = phosphatase alcaline.

### Cancérogénicité

La lévofloxacine n'a pas montré de potentiel carcinogène ou tumorigène après l'administration de 10, de 30 et de 100 mg/kg/jour dans l'alimentation des rats pendant deux ans dans une étude de cancérogénicité. La dose la plus élevée correspondait à 1,4 à 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 de multiples organes à deux stades chez le rat, la lévofloxacine, mélangée à la nourriture 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 s'est révélé non mutagène dans les 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 soeurs 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 56 - Segment I : Études de fertilité et de capacité de reproduction

| Étude <sup>a</sup>   | Toxicité parentale   | Embryotoxicité/fœtotoxicité   | Tératogénicité |
|--|--|---|----------------|
| Voie orale, gavage, rat<br>0, 10, 60, 360 mg/kg/jour<br>24/sexe/groupe | Salivation (principalement à 60 mg/kg chez les ♂ et à 360 mg/kg chez les ♀ et les ♂) et selles molles à 360 mg/kg; ↑ de la CE à 360 mg/kg chez les ♂ et à ≥ 60 mg/kg chez les ♀. ↓ 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 i.v., rat<br>0, 10, 30, 100 mg/kg/jour<br>24/sexe/groupe          | Queue enflée, selles molles et incontinence urinaire à 100 mg/kg chez les ♂ et les ♀. Chez les femmes, ↓ du gain pondéral et de la CA (semaine 1 seulement) à 100 mg/kg. Chez les mâles, ↓ du gain pondéral à ≥ 30 mg/kg et légère ↓ de la CA à toutes les doses; hypertrophie du cæcum ≥ 30 mg/kg. Aucun effet sur la capacité de reproduction. DSENO = 10 mg/kg/jour pour les rats ♂, 30 mg/kg/jour pour les rats ♀. | Aucun effet sur la survie intra-utérine ni sur le développement fœtal. Légère ↑ du nombre de résorptions non liée à la dose. DSENO = 100 mg/kg/jour pour l'exposition <i>in utero</i> chez les foetus de rat. | Aucune         |

CA = consommation alimentaire; CE = consommation d'eau.

<sup>a</sup> Dans les deux études, les mâles (âgés de 8 semaines) ont reçu de la lévofloxacine tous les jours pendant 9 semaines avant l'accouplement, durant toute la période d'accouplement et jusqu'au moment de la nécropsie.

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.

DSENO = dose sans effet nocif observable

**Tableau 57 - Segment II : Tératogénicité**

| Étude <sup>a</sup>   | Toxicité maternelle  | Embryotoxicité/fœtotoxicité  | Tératogénicité |
|--|--|--|----------------|
| <p>Voie orale, gavage, rat<br/>0, 10, 90, 810 mg/kg/jour<br/>36 ♀/groupe</p> | <p>Salivation, horripilation, alopecie, poils 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. DSENO = 10 mg/kg/jour.</p> | <p>Aucun effet sur la survie, le délai de sevrage, la maturation sexuelle, le développement ou la capacité de reproduction chez la génération F<sub>1</sub>. ↓ du poids corporel moyen des ratons à la naissance (♂ et ♀) les jours 63 à 77 post-partum(♀) à 810 mg/kg. ↑ de la mortalité fœtale et ↓ du poids du fœtus à 810 mg/kg. La toxicité maternelle à 810 mg/kg a entraîné un retard de l'ossification du sternum, des métatarses, des phalanges proximales et des vertèbres caudales.</p> | <p>Aucune</p>  |
| <p>Voie i.v., rat<br/>0, 10, 40, 160 mg/kg/jour<br/>36 ♀/groupe</p>          | <p>↓ de la CA à 40 mg/kg (jours 7 a 12 seulement) et à 160 mg/kg. Queue enflée (point d'injection) et ↑ de la CE à 160 mg/kg. DSENO = 10 mg/kg/jour pour les mères.</p>  | <p>La toxicité maternelle a entraîné un retard de l'ossification du sternum et des vertèbres caudales. Aucun effet autre qu'un retard de l'ossification n'a été observé. DSENO = 40 mg/kg pour les fœtus, ≥ 160 mg/kg pour les ratons.</p>   | <p>Aucune</p>  |
| <p>Voie orale, gavage, lapin<br/>0, 5, 16, 50 mg/kg/jour<br/>16 ♀/groupe</p> | <p>↓ 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. DSENO = 5 mg/kg/jour pour les mères.</p>  | <p>Aucun effet indésirable. DSENO = 50 mg/kg/jour pour les fœtus.</p>  | <p>Aucune</p>  |

| Étude <sup>a</sup>   | Toxicité maternelle  | Embryotoxicité/fœtotoxicité  | Tératogénicité |
|--|--|--|----------------|
| Voie i.v., lapin<br>0, 6,25, 12,5, 25<br>mg/kg/jour<br>20 ♀/groupe | ↓ transitoire du gain pondéral et de la CA à 25 mg/kg au début de la gestation (jours 6 à 9).<br>DSENO = 12,5 mg/kg/jour<br>Pour la toxicité maternelle. | Aucun effet indésirable.<br>DSENO = 25 mg/kg/jour pour la toxicité sur le développement. | Aucune         |

CA = consommation alimentaire; CE = consommation d'eau

<sup>a</sup>Dans les deux études sur les rats, les rates ont reçu la dose du jour 7 au jour 17 de la gestation.

DSENO = dose sans effet nocif observable

**Tableau 58 - Segment III : Études périnatales et postnatales**

| Étude  | Toxicité maternelle   | Embryotoxicité/fœtotoxicité   | Parturition/croissance et survie néonatales |
|--|---|---|---|
| Voie orale, gavage, rat<br>0, 10, 60, 360<br>mg/kg/jour<br>24 ♀/groupe<br>Traitées 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 pendant la gestation et la lactation (jours 14 à 18), ↓ de la CA pendant la gestation et ↑ de la CA pendant la lactation à 360 mg/kg, ↓ de la CE 2 jours pendant la gestation et ↑ de la CE pendant la lactation à 360 mg/kg.<br>DSENO = 10 mg/kg pour les mères. | Aucun effet sur la génération F <sub>1</sub> ni F <sub>2</sub> .<br>DSENO = 360 mg/kg/jour pour les rats. | Aucun effet                                 |

DSENO = dose sans effet nocif observable

### 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 7 jours a

occasionné la formation de vésicules et de cavités dans le cartilage articulaire. Chez les jeunes chiens (4 mois), l'administration orale de 10 mg/kg/jour de lévofloxacine pendant 7 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 7 jours.

Au cours d'études à long terme portant sur l'administration de doses multiples à des rats, une arthropathie a été observée après l'administration orale de 800 mg/kg/jour pendant 4 semaines, et après l'administration intraveineuse de 60 mg/kg/jour pendant 4 semaines et de 90 mg/kg/jour pendant 13 semaines. Des lésions arthropathiques ont été observées chez des chiens âgés de 4 mois à la suite de l'administration intraveineuse de 4 mg/kg/jour pendant 2 semaines et chez des chiens de 7 à 8 mois après l'administration intraveineuse de 10 mg/kg/jour pendant 4 semaines. Aucune arthropathie n'a été observée après l'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 30 mg/kg/jour pendant 2 semaines à de jeunes chiens adultes (âgés de 18 mois).

Des chiens beagle âgés de 3 mois, qui ont reçu par voie orale des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour de lévofloxacine pendant huit à neuf jours consécutifs, suivis d'une période de convalescence de 18 jours, ont présenté des signes cliniques musculo-squelettiques avant 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 de 40 mg/kg (soit respectivement la dose thérapeutique potentielle chez l'être humain et le triple de cette dose). Tous les signes cliniques musculosquelettiques se sont résorbés avant la cinquième semaine de convalescence; les synovites se sont résorbées avant la fin de la période de convalescence de 18 semaines. Par contre, les érosions articulaires cartilagineuses et les chondropathies ont persisté.

### Phototoxicité

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

### Cristallurie

Une cristallurie a été observée au cours de certaines études chez le rat où l'on a administré des doses de 20, de 60, de 120 ou de 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 présente une faible interaction avec le canal HERG humain. La  $CI_{50}$  pour

l'inhibition du canal potassique HERG humain par la lévofloxacine est de 915  $\mu\text{M}$ . Aux doses thérapeutiques de 250, de 500 et de 750 mg de lévofloxacine, la concentration plasmatique maximale libre allait de 6  $\mu\text{M}$  pour une seule dose orale de lévofloxacine de 250 mg à 12  $\mu\text{M}$  et à 15  $\mu\text{M}$  pour des doses respectives de 500 mg et de 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  $\mu\text{M}$ .

Le potentiel de la lévofloxacine à induire des torsades de pointes a été examiné dans un modèle canin de bloc auriculoventriculaire chronique de haut degré. L'administration de lévofloxacine à 6 et à 60 mg/kg par voie orale n'a induit aucune arythmie ventriculaire. La durée du potentiel d'action monophasique ( $\text{MAP}_{90}$ ) n'a pas été affectée significativement par la lévofloxacine à 0,3 et à 3 mg/kg i.v.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. TEVA-LEVOFLOXACIN® (lévofloxacine en comprimés et pour injection), Numéro de contrôle de la présentation : 226600, monographie de produit, Teva Canada Limitée. (17 juillet 2019).
2. LEVAQUIN®, monographie de produit, Janssen Inc., Canada. (13 août 2014).
3. LÉVOFLOXACINE DANS DU DEXTROSE À 5 % INJECTABLE (lévofloxacine, 5 mg/mL, solution stérile pour perfusion intraveineuse), Numéro de contrôle de la présentation : 279109, monographie de produit, Pfizer Canada ULC. (13 février 2024).
4. APO-LEVOFLOXACIN® (lévofloxacine en comprimés, 250mg, 500mg, 750mg), Numéro de contrôle de la présentation: 289861, Monographie de Produit, Apotex Inc. (14 février 2025).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### Pr PRO-LEVOFLOXACIN

#### Comprimés de lévofloxacine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PRO-LEVOFLOXACIN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PRO-LEVOFLOXACIN**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- On a montré que la lévofloxacine allongeait les battements du cœur sur l'électrocardiogramme (allongement de l'intervalle QT).
- Des réactions d'hypersensibilité (allergiques) graves, parfois mortelles, ont été signalées chez certains patients recevant une quinolone, dont la lévofloxacine.
- Les fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Évitez d'utiliser PRO-LEVOFLOXACIN si vous avez ou avez déjà eu une myasthénie grave.
- Les quinolones peuvent provoquer des crises d'épilepsie (convulsions). Informez votre professionnel de la santé si vous avez une condition qui pourrait augmenter vos chances d'avoir une crise. PRO-LEVOFLOXACIN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant ces conditions.
- Les fluoroquinolones, dont la lévofloxacine, sont associées à des effets invalidants et à long terme comme les suivants :
  - tendinite (inflammation d'un tendon), rupture d'un tendon;
  - neuropathie périphérique (trouble des nerfs);
  - problèmes dans le cerveau, comme des crises convulsives, des psychoses, de la confusion et d'autres symptômes.

Consultez la section [Quels sont les effets secondaires possibles liés à l'utilisation de PRO-LEVOFLOXACIN](#) de la section RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT pour obtenir de plus amples renseignements et connaître les symptômes.

Parlez à votre professionnel de la santé pour savoir si ce médicament vous convient.

#### Pourquoi PRO-LEVOFLOXACIN est-il utilisé?

PRO-LEVOFLOXACIN est utilisé chez l'adulte pour traiter les infections bactériennes dans le :

- Peau;
- Reins;
- Voies urinaires (vessie ou prostate);

- Sinus;
- Poumons.

Les médicaments antibactériens tels que PRO-LEVOFLOXACIN ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales telles que le rhume.

### **Comment PRO-LEVOFLOXACIN agit-il?**

PRO-LEVOFLOXACIN fait partie d'un groupe d'antibiotiques appelés quinolones (ki-no-lon), qui :

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

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

### **Quels sont les ingrédients dans PRO-LEVOFLOXACIN?**

Ingrédient médicamenteux : lévofloxacine (lévofloxacine hémihydrate).

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

### **PRO-LEVOFLOXACIN est offert dans les formes posologiques suivantes :**

PRO-LEVOFLOXACIN à 250 mg est offert sous forme de comprimés de couleur terre cuite rose

PRO-LEVOFLOXACIN à 500 mg est offert sous forme de comprimés de couleur pêche

PRO-LEVOFLOXACIN à 500 mg est offert sous forme de comprimés de couleur blanche

### **Ne prenez pas PRO-LEVOFLOXACIN si :**

- Vous avez eu une réaction allergique à ce médicament ou à l'un des antibiotiques du groupe des quinolones, ou à l'un des ingrédients non médicamenteux (voir [Quels sont les ingrédients dans PRO-LEVOFLOXACIN, Ingrédients non médicamenteux](#)). Cela comprend des antibiotiques tels que l'ofloxacine, la ciprofloxacine, le chlorhydrate de moxifloxacine, la gatifloxacine et la norfloxacine. Si vous avez eu une réaction aux quinolones, vous devriez en discuter avec votre professionnel de la santé.
- Vous avez eu une tendinite ou une rupture du tendon pendant que vous preniez des antibiotiques de la famille des quinolones. Cette affection provoque des douleurs et une sensibilité dans la partie extérieure de l'articulation des épaules, des coudes, des poignets, des genoux, des talons, etc.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PRO-LEVOFLOXACIN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si:**

- vous souffrez de diabète et prenez des médicaments antidiabétiques (il peut interférer avec la glycémie);
- vous présentez un anévrisme de l'aorte; il s'agit d'un renflement anormal dans un gros vaisseau sanguin qu'on appelle l'aorte;
- vous ou un membre de votre famille présentez un anévrisme, c'est-à-dire un renflement anormal dans un gros vaisseau sanguin de votre corps;
- vous présentez une dissection aortique, c'est-à-dire une déchirure dans la paroi de l'aorte;
- vous avez des problèmes avec les valves à l'intérieur de votre cœur (également appelées valves qui fuient) ou vous avez eu une infection cardiaque (endocardite infectieuse);
- vous êtes atteint de l'une des maladies suivantes : syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes ou maladie de Behçet, syndrome de Turner, arthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren;
- vous souffrez d'hypertension;
- vous êtes atteint d'athérosclérose, c'est-à-dire un durcissement de vos vaisseaux sanguins;
- avez la diarrhée ou avez souvent la diarrhée lorsque vous prenez des antibiotiques ou avez déjà souffert de problèmes d'estomac ou d'intestins (par exemple, une colite)
- vous avez une fonction rénale réduite;
- vous avez des antécédents de crises d'épilepsie;
- vous avez déjà présenté un trouble des tendons associé au traitement par un antibiotique de la famille des quinolones;
- vous avez eu des problèmes avec votre rythme cardiaque, votre fréquence cardiaque ou des problèmes de faible taux de potassium;
- vous êtes atteint d'une maladie qui provoque une faiblesse musculaire (myasthénie grave);
- vous présentez des symptômes de faiblesse musculaire, notamment des difficultés respiratoires (par exemple, essoufflement);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. La lévofloxacine peut être transmise à votre bébé par le lait maternel. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet des façons de nourrir votre bébé lorsque vous prenez PRO-LEVOFLOXACIN.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Douleur, gonflement ou inflammation des articulations**

Si vous ressentez de la douleur, un gonflement ou une inflammation autour de vos articulations, arrêtez immédiatement de prendre PRO-LEVOFLOXACIN. Les comprimés de lévofloxacine a été associé à des tendinites et à des ruptures des tendons pouvant nécessiter une intervention chirurgicale. Cela peut se produire pendant que vous prenez PRO-

LEVOFLOXACIN et jusqu'à plusieurs mois après le traitement. Si vous présentez des symptômes de tendinite ou de rupture de tendon, reposez-vous et évitez toute activité intense jusqu'à ce que vous en ayez parlé à votre professionnel de la santé. Le risque d'effets sur les tendons est plus élevé 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 des problèmes d'articulations (polyarthrite rhumatoïde).

### **Anévrisme de l'aorte et dissection aortique**

Les quinolones, y compris les comprimés de lévofloxacine, ont été associées à un grossissement ou un « renflement » d'un gros vaisseau sanguin (anévrisme de l'aorte ou anévrisme d'un gros vaisseau périphérique) et à une dissection aortique (déchirure dans la paroi de l'aorte). Une déchirure d'un vaisseau sanguin est plus fréquente si vous prenez également des corticostéroïdes. Votre risque de présenter ces problèmes est plus élevé si :

- vous êtes une personne âgée ;
- vous ou un membre de votre famille avez déjà eu un anévrisme;
- vous présentez un anévrisme de l'aorte ou une dissection aortique;
- vous présentez une régurgitation/incompétence de la valve cardiaque;
- vous êtes atteint de l'une des maladies suivantes : syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes ou maladie de Behçet, syndrome de Turner, arthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren;
- votre tension artérielle est élevée ou vous êtes atteint d'athérosclérose.

Si vous ressentez une douleur soudaine et intense dans l'abdomen, la poitrine ou le dos, une sensation de pulsation dans l'abdomen, des étourdissements ou une perte de connaissance, une difficulté respiratoire soudaine, un rythme cardiaque rapide et soudain ou un gonflement des jambes ou du tronc, consultez immédiatement un médecin.

### **Perturbation de la glycémie :**

Les médicaments tels que PRO-LEVOFLOXACIN peuvent entraîner une augmentation ou une diminution de la glycémie chez les patients atteints de diabètes. Des cas graves d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) ayant causé un coma ou la mort ont été observés lors de l'utilisation de médicaments comme PRO-LEVOFLOXACIN. Si vous êtes atteint de diabète, vérifiez souvent votre glycémie pendant le traitement par PRO-LEVOFLOXACIN. Des réactions d'hyperglycémie et d'hypoglycémie (taux de sucre dans le sang respectivement élevé et faible) ont également été rapportées chez des patients non diabétiques.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

PRO-LEVOFLOXACIN peut provoquer des étourdissements ou des vertiges. Attendez de voir comment vous réagissez à PRO-LEVOFLOXACIN avant de commencer des activités qui pourraient nécessiter de la coordination ou de la vigilance.

### **Sensibilité à la lumière**

Une sensibilité au soleil (photosensibilité) peut survenir chez certains patients prenant des quinolones antibiotiques après une exposition au soleil ou à une lumière ultraviolette (UV) artificielle (par exemple, lits de bronzage). Vous devez éviter l'exposition excessive au soleil ou à la lumière ultraviolette artificielle pendant que vous prenez PRO-LEVOFLOXACIN. Utilisez de la crème solaire et portez des vêtements de protection en cas d'exposition au soleil. Si une photosensibilité se développe, contactez votre professionnel de la santé.

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

### **Les produits suivant peuvent interagir avec PRO-LEVOFLOXACIN :**

- Les antidiabétiques;
- La digoxine, utilisée pour traiter des maladies cardiaques;
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour soulager la douleur et réduire l'inflammation ou la fièvre;
- Le probénécide<sup>¶</sup>, utilisé pour traiter la goutte;
- La cimétidine, utilisée pour traiter les brûlures d'estomac et les ulcères;
- La théophylline, utilisée dans le traitement de l'asthme et d'autres troubles respiratoires;
- La warfarine, utilisée pour prévenir la formation de caillots de sang (anticoagulant);
- Certains médicaments, tels que l'érythromycine, la clarithromycine, la quinidine, la procainamide, l'amiodarone, le sotalol, le cisapride<sup>¶</sup>, les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques et d'autres médicaments, peuvent augmenter le risque de développer un rythme cardiaque anormal lorsqu'ils sont pris avec PRO-LEVOFLOXACIN. Ne prenez aucun de ces médicaments avec PRO-LEVOFLOXACIN, sauf si votre professionnel de la santé vous autorise à le faire;
- De nombreuses combinaisons de multivitamines/minéraux et antiacides contenant du calcium, du magnésium, de l'aluminium, du fer, du zinc et du sucralfate peuvent empêcher PRO-LEVOFLOXACIN d'agir correctement. Vous devez prendre PRO-LEVOFLOXACIN deux heures avant ou deux heures après la prise de ces produits;
- PRO-LEVOFLOXACIN peut perturber les résultats des tests de dépistage urinaire de la tuberculose ou des opioïdes. Informez votre professionnel de la santé que vous prenez PRO-LEVOFLOXACIN si vous subissez un test de dépistage de la tuberculose ou un dépistage des opioïdes.

N'est plus commercialisée au Canada.

### **Comment prendre PRO-LEVOFLOXACIN:**

- Avalez le comprimé entier avec ou sans nourriture.
- Essayez de prendre le comprimé à la même heure et buvez beaucoup de liquides pendant que vous prenez ce médicament, sauf indication contraire de votre professionnel de la santé.
- Ne partagez pas votre médicament avec qui que ce soit.

Les antibactériens comme PRO-LEVOFLOXACIN sont utilisés pour traiter les infections bactériennes seulement. Ils ne sont pas efficaces contre les infections virales. Bien que vous puissiez vous sentir mieux dès les premiers jours du traitement, il est important de continuer à prendre PRO-LEVOFLOXACIN en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation inadéquate ou excessive de PRO-LEVOFLOXACIN pourrait entraîner la prolifération de bactéries résistantes, c'est à-dire de bactéries que PRO-LEVOFLOXACIN n'arrivera pas à tuer. Cela signifie que PRO-LEVOFLOXACIN pourrait ne plus être efficace pour vous plus tard.

Demandez à votre professionnel de la santé quels sont les autres produits que vous prenez. Certains médicaments affecteront la façon dont votre organisme absorbera PRO-LEVOFLOXACIN. Prenez PRO-LEVOFLOXACIN au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de ces médicaments. Voici quelques exemples : les vitamines/minéraux (y compris les suppléments de fer et de zinc) et les produits contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium (tels que les antiacides et les suppléments de calcium).

### **Dose habituelle :**

#### **Adultes :**

Vous devez prendre ce médicament par voie orale selon les directives de votre professionnel de la santé.

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

Informez votre professionnel de la santé si votre état ne s'améliore pas.

#### **Surdosage :**

Les symptômes de surdose peuvent comprendre un étourdissement grave.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PRO-LEVOFLOXACIN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Si l'heure de la prochaine dose approche, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée et reprenez votre schéma posologique habituel. Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez omise.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PRO-LEVOFLOXACIN?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PRO-LEVOFLOXACIN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

### Les effets secondaires comprennent les suivants :

- douleur abdominale
- constipation
- difficulté à dormir
- étourdissements
- flatulences
- maux de tête
- nausées
- cauchemars
- éruption cutanée
- vaginite chez la femme
- vomissements

| Effets secondaires graves et mesures à prendre  |   |                   |   |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet  | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|   | Seulement si l'effet est grave            | Dans tous les cas |   |
| <b>RARE</b>   |   |                   |   |
| <b>Colite à Clostridium difficile</b> (inflammation intestinale) : Les symptômes comprennent une diarrhée sévère (aqueuse ou sanglante), de la fièvre, des douleurs abdominales ou une sensibilité. Si vous prenez actuellement ou avez récemment pris des antibiotiques et que vous développez une diarrhée, contactez votre médecin, même |   |                   | √   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre  |   |                   |   |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet  | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|   | Seulement si l'effet est grave            | Dans tous les cas |   |
| si la diarrhée est relativement bénigne.  |   |                   |   |
| <b>Anévrisme de l'aorte</b><br>(gonflement anormal de la paroi d'un gros vaisseau sanguin appelé aorte) / dissection aortique (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   |   |                   | √   |
| <b>Réaction allergique</b> : eruption cutanée, urticaire, démangeaisons, difficulté à respirer ou à avaler, gonflement du visage, de la langue ou de la gorge   |   |                   | √   |
| <b>Syndrome de Kounis</b> (affection cardiaque grave causée par une réaction allergique) : douleur à la poitrine, gêne à la poitrine au moment d'avalier, essoufflement, perte de conscience, maux de tête, sensation de malaise général, nausées, vomissements,  |   |                   | √   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |   |                   |   |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet   | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|  | Seulement si l'effet est grave            | Dans tous les cas |   |
| démangeaisons, évanouissement  |   |                   |   |
| <b>Neuropathie</b> (problèmes aux nerfs) : douleur, brûlure, picotements, engourdissement, faiblesse   |   |                   | √   |
| Si vous êtes diabétique et que vous développez une réaction d'hypoglycémie   |   |                   | √   |
| <b>Hypoglycémie</b> (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 |   | √                 |   |
| <b>Hyperglycémie</b> (taux élevé de sucre dans le sang) : soif excessive, besoin fréquent d'uriner, peau sèche, maux de tête, vision floue et fatigue  |   | √                 |   |
| <b>Problèmes au foie :</b> 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  |   |                   | √   |
| <b>Problèmes de santé mentale :</b> anxiété, confusion, dépression, sentiment d'agitation, nervosité ou agitation, pensées ou comportements suicidaires,   |   | √                 |   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |   |                   |   |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet   | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|  | Seulement si l'effet est grave            | Dans tous les cas |   |
| hallucinations, incapacité de penser clairement ou de porter attention, perte de mémoire, paranoïa ou perte de contact avec la réalité |   |                   |   |
| <b>Problèmes neurologiques :</b><br>crises d'épilepsie (convulsions),<br>tremblements  |   |                   | √   |
| <b>Encéphalopathie</b><br>(augmentation de la pression à l'intérieur du crâne) :<br>vision floue ou double, maux de tête, nausées      |   | √                 |   |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

#### Entreposage :

Conservez le médicament à la température ambiante (15 °C à 30 °C) dans des contenants hermétiques et à l'abri de la lumière.

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

Ne pas utiliser après la date de péremption. En règle générale, tous les produits périmés doivent être retournés à votre pharmacien.

**Pour en savoir davantage au sujet de PRO-LEVOFLOXACIN:**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicamentsproduitssante/medicaments/base-donnees-produitspharmaceutiques.html>) ou en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, [www.prodoc.qc.ca](http://www.prodoc.qc.ca) ou [medinfo@prodoc.qc.ca](mailto:medinfo@prodoc.qc.ca).

Le présent dépliant a été rédigé par Pro Doc Ltée.

Dernière révision : Le 3 février 2026