

## Lévofloxacine (Levaquin<sup>MD</sup>)

### Introduction

La lévofloxacine (Levaquin<sup>MD</sup>), commercialisée par Janssen-Ortho Inc., est la première fluoroquinolone de troisième génération à avoir été approuvée au Canada en janvier 1998. Elle est inscrite au formulaire du CHUQ depuis novembre 1998.

### Indications

Les indications approuvées au Canada sont le traitement des infections légères à modérées des voies respiratoires supérieures et inférieures, des infections de la peau, de ses structures et des infections urinaires causées par des organismes sensibles<sup>(1,4)</sup>.

### Pharmacologie

La lévofloxacine est l'isomère lévogyre de l'ofloxacine. Son mécanisme d'action est identique aux autres fluoroquinolones: elle inhibe la gyrase de l'ADN, une enzyme essentielle à la réplication bactérienne<sup>(1-8)</sup>.

L'activité antibactérienne est semblable à celle de la ciprofloxacine. Par contre, la lévofloxacine est active contre une plus grande gamme de bactéries gram-positives et a une action plus puissante sur celles-ci. Elle exerce un bon effet sur les streptocoques (*S. pneumoniae*, *S. viridans*, *S. pyogenes*), y compris les souches résistantes à la pénicilline, *Enterococcus* et *Staphylococcus aureus* sensibles à la méthicilline<sup>(2,4,5,7)</sup>. Tout comme les autres fluoroquinolones, la lévofloxacine agit bien sur les entérobactéries. Elle couvre également *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*, producteurs ou non de  $\beta$ -lactamases, mais elle est moins active que la ciprofloxacine contre le *Pseudomonas aeruginosa*<sup>(1,2,4,5,7)</sup>.

De plus, cette molécule est efficace contre certaines bactéries atypiques dont le *Legionella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* et plusieurs souches de chlamydia. Elle possède également une certaine efficacité contre *Mycobacterium tuberculosis*. Cependant, l'activité de la lévofloxacine contre les bactéries anaérobies n'est que modérée<sup>(4,7)</sup>.

### Pharmacocinétique

La biodisponibilité de la lévofloxacine par la voie orale est

supérieure à 99 % et celle-ci n'est pas influencée par l'ingestion de nourriture. On considère donc que les voies orales et intraveineuses sont interchangeables. La liaison aux protéines est faible, oscillant entre 24 et 38 %. Cet antibiotique est associé à une large distribution tissulaire, à l'exception du liquide céphalo-rachidien et de l'humeur aqueuse. Il faut noter que la pénétration au niveau placentaire et dans le lait maternel est de 100 %<sup>(5)</sup>. L'élimination de cette molécule est rénale (87 %) et sa demi-vie d'élimination est d'environ 6 à 8 heures<sup>(1-3,5,6)</sup>.

### Sommaire des études cliniques

#### 1) Infections des voies respiratoires

En ce qui concerne les pneumonies acquises en communauté, une étude a démontré que la lévofloxacine (intraveineuse et/ou orale) est aussi efficace que la ceftriaxone intraveineuse suivie ou non de céfuroxime axétil pour des durées équivalentes de traitement. Dans cette étude, l'érythromycine pouvait également être ajouté au second traitement si l'on soupçonnait la présence de bactéries atypiques, ce qui a été fait chez 22 % des patients<sup>(7)</sup>. La lévofloxacine a également été étudiée dans le traitement des exacerbations de bronchites chroniques. Elle s'est avérée aussi efficace, lorsque donnée pendant cinq à sept jours, que le céfuroxime axétil utilisé pendant dix jours<sup>(9)</sup>. Une seconde étude portant sur cette pathologie est arrivée à la même conclusion, mais avec l'utilisation du céfaclor pendant sept à dix jours comme agent de comparaison<sup>(10)</sup>. Par ailleurs, dans le but d'évaluer l'emploi de la lévofloxacine dans la sinusite, elle a été comparée avec l'amoxicilline/acide clavulanique. Les deux médicaments étaient donnés pendant dix à quatorze jours. L'efficacité des deux traitements a été équivalente<sup>(11)</sup>. Une étude comparable a utilisé la clarithromycine pendant quatorze jours et les conclusions ont été identiques<sup>(12)</sup>.

#### 2) Infections de la peau et de ses structures

Dans ce type d'infection, la lévofloxacine a été comparée à la ciprofloxacine dans deux études: la lévofloxacine s'est avérée aussi efficace que la ciprofloxacine<sup>(13-14)</sup>.

#### 3) Infections urinaires compliquées et pyélonéphrites

Différentes études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité de la lévofloxacine par rapport à la ciprofloxacine et au loméfloxacin. En clinique, ces trois antibiotiques se sont révélés équivalents<sup>(15-16)</sup>.

Tableau I : Principales études cliniques

Auteur	Étude	Antibiothérapie	Efficacité Clinique		Efficacité microbiologique	
			n	G + A (%)	n	Éradication (%)
<b>Pneumonies acquises en milieu communautaire</b>						
File et al. <sup>(7)</sup>	a,d,m	LEV 500 mg PO DIE x 5-7 j CTX 1-2 g DIE-BID/CFU 500 mg PO BID +/- ERY 0.5-1 g PO QID x 7-14 j	226	96	128	98
<b>Exacerbations de bronchites chroniques</b>						
DeAbate et al. <sup>(9)</sup>	a,d,m	LEV 500 mg PO DIE x 5-7 j CFU 250 mg PO BID x 10 j	210	94,6	134	97,4
			212	92,6	147	94,6
Habib et al. <sup>(10)</sup>	a,d,m	LEV 500 mg PO DIE x 5-7 j CFA 250 mg PO TID x 7-10 j	154	91,5	103	95
			155	91,6	89	87
<b>Sinusites</b>						
Adelglass et al. <sup>(11)</sup>	a,m,o	LEV 500 mg PO DIE x 10-14 j AM/CL 500/125 mg PO TID x 10-14 j	267	88,4	N/D	N/D
			268	87,3		
Kahn et al. <sup>(12)</sup>	a,m,o	LEV 500 mg PO DIE x 14 j CLA 500 mg PO BID x 14 j	t	96	N/D	N/D
			t	93,3		
<b>Infections de la peau et de ses structures</b>						
Nichols et al. <sup>(13)</sup>	a,m,o	LEV 500 mg PO DIE x 7-10 j CIP 500 mg PO BID x 7-10 j	182	97,8	157	98
			193	94,3	152	89
Nicodermo et al. <sup>(14)</sup>	a,d,m	LEV 500 mg PO DIE x 7 j CIP 500 mg PO DIB x 10 j	129	96,1	100	93
			124	93,5	97	89,7
<b>Infections urinaires compliquées et pyélonéphrites aiguës</b>						
Klimberg et al. <sup>(15)</sup>	a,o	LEV 500 mg PO DIE x 7-10 j LOM 400 mg PO DIE x 14 j	42	100	42	93
			39	92	39	95
Richards et al. <sup>(16)</sup>	a,d,m	LEV 250 mg PO DIE x 10 j CIP 500 mg PO BID x 10 j	94	94	126	92
			79	97	113	88

**Légende:**

A:amélioration, AM/CL:amoxicilline/acide clavulanique,  
CLA:clarythromycin,CFA:céfaclor,CIP:ciprofloxacine,CTX:ceftriaxone,ERY:  
érythromycine,G:guérison,LEV:levofloxacine,LOM:loméfloxacine.

Types d'études: a:aléatoire, d:double insu, m:multicentrique, o:ouverte  
n:Nombre de patients évaluables  
t: nombre total = 190

**Réactions indésirables et interactions**

La lévofloxacine est en général bien tolérée (Tableau II)<sup>(6)</sup>. Chez les jeunes animaux, elle peut, tout comme les autres fluoroquinolones, causer de l'ostéochondrose et de l'arthropathie<sup>(2,5,6)</sup>. La phototoxicité généralement observée avec cette classe d'antibiotiques est inférieure à 0,1 % avec la lévofloxacine.

Les interactions médicamenteuses avec la lévofloxacine sont moins nombreuses qu'avec les autres quinolones. La lévofloxacine s'administre de façon sécuritaire avec la warfarine et la théophylline bien que la lévofloxacine puisse augmenter légèrement les taux sériques de la xanthine. C'est pourquoi on recommande tout de même de surveiller les signes et symptômes de toxicité de la théophylline<sup>(8)</sup>. Les interactions significatives sont regroupées au tableau III.

Tableau II : Incidence des effets secondaires<sup>(1-3,5-6)</sup>

Effets	Incidence
Diarrhée	1,1 à 2,8 %
Nausée	1,1 à 3,0 %
Douleur abdominale	1,0 à 1,1 %
Flatulence	1,6 %
Insomnie	1,1 %
Somnolence	2,2 %
Phototoxicité	0,1 %
Convulsion	<0,1 %
Tendinite	<0,1 %

**Tableau III : Interactions médicamenteuses<sup>(1-6,17)</sup>**

Médicaments	Mécanisme d'action	Remarques
Antiacides (Al et Mg) Fer Zinc Calcium Sucralfate	Diminution de l'absorption jusqu'à 50 % par chélation	- Espacer l'administration d'au moins 2 heures;  - La lévofloxacine est peu affectée par le carbonate de calcium.
Théophylline Caféine	Altération du métabolisme des xanthines, réduction de clairance hépatique	- Peu augmenter les taux sériques des xanthines;  - Surveiller signes et symptômes de toxicité.
Didanosine	Diminution de l'absorption par chélation	- Videx <sup>MD</sup> contient un agent tampon avec magnésium et aluminium.

## Précautions et contre-indications

L'utilisation de la lévofloxacine est contre-indiquée si le patient possède des antécédents de tendinites ou de ruptures de tendons suite à la prise de quinolones<sup>(4)</sup>. Il y a également contre-indication en présence d'hypersensibilité au produit ou à une autre quinolone. L'innocuité et l'efficacité de cette molécule n'ont pas encore été établies chez les moins de 18 ans et chez les femmes enceintes ou allaitant<sup>(2-4)</sup>.

## Posologies

Les différentes posologies sont regroupées au tableau IV.

**Tableau IV : Indications de la lévofloxacine et posologies recommandées<sup>(2-5,8)</sup>**

Indications	Posologie	Durée (jours)
Pneumonies acquises en communauté	500 mg DIE	7-14
Exacerbations de bronchite chronique	500 mg DIE	7
Sinusites	500 mg DIE	10-14
Infections non compliquées de la peau et de ses structures	500 mg DIE	7-10
Infections urinaires compliquées	250 mg DIE	10
Pyélonéphrites aiguës	250 mg DIE	10

Si clairance de la créatinine :

0,3 à 0,83 mL/s (20-50 mL/min) : 250 mg aux 24 heures

< 0,3 mL/s (< 20mL/min) : 250 mg aux 48 heures

## Coûts

La lévofloxacine est inscrite à la liste de la régie de l'assurance-maladie du Québec (tableau V).

**Tableau V : Coûts comparatifs**

Médicament (Cie)	Posologie	Coût journalier
Céfuroxime (Schein)	750 mg TID INTRA-VEINEUX	8,18 \$
Clarithromycine (Abbott)	500 mg BID PO	6,28 \$
Ciprofloxacine (Bayer)	500 mg BID PO 400 mg BID IV	5,32 \$ 69,96 \$
Co-trimoxazole (Novo)	160-800 mg BID PO	0,24 \$
Lévofloxacine (Janssen-Ortho)	250 mg ID PO	3,82 \$
	500 mg ID PO	4,30 \$
	250 mg ID IV	19,33 \$
	500 mg ID IV	36,65 \$

1. Selon la liste des prix négociés au CHUQ, janvier 2000.

## Place dans la thérapie

Les principaux avantages de la lévofloxacine sont la posologie unique quotidienne facilitant l'observance et la biodisponibilité équivalente pour la voie orale et intraveineuse. Un autre intérêt de cette molécule est son profil sécuritaire d'effets secondaires tout comme le fait qu'elle possède peu d'interactions. Finalement, son coût est compétitif par rapport aux autres traitements utilisés dans les indications reconnues de la lévofloxacine. Son principal inconvénient est son efficacité moindre contre le *Pseudomonas aeruginosa* par rapport à la ciprofloxacine.

La place réelle de la lévofloxacine dans la thérapie reste à déterminer. En ce qui concerne les infections respiratoires, la lévofloxacine est devenue, depuis son introduction sur le marché en 1998, une première ligne pour le traitement empirique de la pneumonie acquise en communauté selon les lignes directrices de la Société américaine des maladies infectieuses, principalement à cause de son efficacité contre le *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline<sup>(18)</sup>. Il ne faut cependant pas oublier que la résistance à cette bactérie est plus élevée aux États-Unis, d'où cette recommandation américaine. Au Canada, la lévofloxacine se positionne encore en seconde ligne.

La lévofloxacine constitue également une alternative intéressante à une combinaison de type céfuroxime et clarithromycine, puisque cette monothérapie s'avère aussi efficace, plus économique et a un

potentiel d'interaction inférieur. Pour les infections urinaires, plusieurs agents de première intention sont disponibles (ex: triméthoprim-sulfaméthoxazole), aussi efficaces et moins dispendieux<sup>(6)</sup>. Finalement, pour les infections cutanées, il est difficile d'évaluer où se situe la lévofloxacine dans l'arsenal thérapeutique puisqu'aucune étude n'a comparé jusqu'à aujourd'hui son efficacité par rapport aux traitements de première ligne<sup>(2,6)</sup>.

## Conclusion

La lévofloxacine est une nouvelle fluoroquinolone qui possède des profils pharmacologiques et pharmacocinétiques favorables ainsi qu'un spectre antibactérien plus large que les anciennes quinolones. Le retrait récent du marché de la gréparfloxacine et de la trovafloxacine en font la seule quinolone de première ligne pour le traitement de la pneumonie acquise en communauté.

**Préparé par :** Julie Leblond, B.Pharm. M.Sc\*

**Révisé par :** Hélène Senay, MD, FRCP(c) et Luc Bergeron, B.pharm, C.P.H. CHUQ - pavillon CHUL

*\*Mme Leblond était résidente au CHUQ - Pavillon CHUL au moment de la rédaction. Ce texte a été révisé à nouveau par M. Luc Bergeron, B. Pharm.M.Sc. (janvier 2000).*

## Références :

1. MacLeod, D. Résumé sur la lévofloxacine. Service d'information pharmacothérapeutique de l'Outaouais. Ottawa 1998.
2. Martin SJ, Meyer JM, Chuck SK, et al. Levofloxacin and sparfloxacin. *Ann Pharmacother* 1998;(3) : 320-36.
3. Baudet, G. La lévofloxacine (Levaquin<sup>MD</sup>). *Québec Pharmacie* 1998;45 (7): 644-49.
4. Janssen-Ortho Inc. Monographie de levaquin<sup>MD</sup>. North York. 1997.
5. Langtry, L. Levofloxacin. *Drugs* 1998;56(3) : 490-515.
6. Ernst ME, Ernst EJ, Klepser ME. Levofloxacin and trovafloxacin: the next generation of fluoroquinolones? *Am J Health-System Pharm* 1997;54(22) : 2569-84.
7. File TM, Segreti J, Dunbar L, et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41 : 1965-72.
8. North DS, Fish DN, Redington JJ. Levofloxacin, a second-generation fluoroquinolone. *Pharmacotherapy* 1998;18(5) :915-35.
9. DeAbate Ca, Russell M, McElvaine P, et al. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Care* 1997;42(2) : 206-13.
10. Habib MP, Gentry LO, Rodriguez-Gomez G, et al. Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Infect Dis Clin Pract* 1998;7(2) : 101-9.
11. Adelglass J, DeAbate Ca, McElvaine P, et al. A comparison of levofloxacin QD and amoxicillin-clavulanate TID for the treatment of acute bacterial sinusitis (Abstract no.290). *Clin Infect Dis* 1996 Oct;23 : 913
12. Kahn JB, Rielly-Gauvin K, Demartin EL, et al. Multicenter open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of oral levofloxacin and Biaxin in the treatment of acute maxillary sinusitis in adults (abstract no.579). *Clin Infect Dis* 1997;25 : 462.
13. Nichols RI, Smith JW, Gentry LO, et al. Multicenter randomized study comparing levofloxacin and ciprofloxacin for uncomplicated skin and skin structure infections. *South Med J* 1998;90(12) : 1193-200.
14. Nicodemo AC, Robledo JA, Asovich A, et al. A multicentre, double-blind, randomised study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and skin structure infections. *Int J Clin Pract* 1998;52(2) : 69-74.
15. Klimberg IW, Cox II CE, Fowler CI, et al. A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Urology* 1998;51: 610-15.
16. Richard GA, Childs S, Fowler C, et al. A comparison of levofloxacin and ciprofloxacin for the treatment of complicated urinary tract infections (abstract). *Clin Infect Dis* 1996;23 : 914.
17. Lode H. Potential interactions of the extended-spectrum fluoroquinolones with the CNS. *Drug Saf* 1999;21(2) :123-35.
18. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, et al. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Community acquired pneumonia in adult: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998;26 : 811-38.

*Toute reproduction, en tout ou en partie, de cette publication ne doit être faite que sous autorisation écrite du pharmacien coordonnateur du Centre d'information sur le médicament.*