

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

<sup>Pr</sup> **MYLAN-MOXIFLOXACIN**

Comprimés de chlorhydrate de moxifloxacine

400 mg moxifloxacine (sous forme de chlorhydrate de moxifloxacine)

Antibactérien

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, ON  
M8Z 2S6

Date de préparation :  
Le 15 novembre 2016

N° de contrôle de la présentation : 199712

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE.....	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	23
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	31
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	31
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	31
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>32</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	32
ÉTUDES CLINIQUES .....	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	40
MICROBIOLOGIE.....	46
TOXICOLOGIE .....	51
RÉFÉRENCES .....	57
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>59</b>

# Pr MYLAN-MOXIFLOXACIN

Comprimés de chlorhydrate de moxifloxacine

400 mg

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	comprimé 400 mg	Croscarmellose sodique, copovidone, oxyde de fer rouge, alcool isopropylique, lécithine (soya), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyalcool de vinyle, talc, dioxyde de titane, et gomme de xanthane.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MYLAN-MOXIFLOXACIN (chlorhydrate de moxifloxacine) est indiqué chez les adultes ( $\geq 18$  ans) pour le traitement des infections bactériennes ci-dessous causées par les souches sensibles des microorganismes donnés et contre lesquelles un traitement convient.

#### Administration Orale

##### *Infections des voies respiratoires*

##### **Sinusite bactérienne aiguë causée par :**

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Streptococcus pneumoniae*

##### **Exacerbation bactérienne aiguë de la bronchite chronique causée par :**

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Klebsiella pneumoniae*

*Moraxella catarrhalis*

*Staphylococcus aureus*

*Streptococcus pneumoniae*

**Pneumonie extrahospitalière légère ou modérée causée par :**

*Chlamydia pneumoniae*

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Streptococcus pneumoniae* (dont les souches multirésistantes)

Les souches multirésistantes de *Streptococcus pneumoniae* sont celles qui résistent à au moins deux des antibiotiques suivants : pénicilline (CMI  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ ), céphalosporines de 2<sup>e</sup> génération (p. ex. céfuroxime axétil), macrolides, tétracyclines et triméthoprime sulfaméthoxazole.

Des cultures et des antibiogrammes doivent être effectués avant d'amorcer le traitement par MYLAN-MOXIFLOXACIN afin d'isoler et d'identifier les microorganismes en cause et de déterminer leur sensibilité à la moxifloxacine. Le traitement par MYLAN-MOXIFLOXACIN peut être amorcé avant l'obtention des résultats. Toutefois, une fois que les résultats sont connus, un traitement convenable doit être administré. Des cultures et des antibiogrammes effectués périodiquement pendant le traitement fournissent des renseignements non seulement sur l'effet thérapeutique de l'antimicrobien, mais aussi sur l'apparition possible d'une résistance bactérienne. La fréquence de la résistance acquise de certaines espèces peut varier d'une région à l'autre et avec le temps. Les données sur la résistance dans une région donnée sont utiles, surtout quand on traite une infection grave.

**Enfants (< 18 ans)**

MYLAN-MOXIFLOXACIN n'est pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, TOXICOLOGIE**).

**Personnes âgées ( $\geq 65$  ans)**

Les données des essais cliniques démontrent qu'il n'y a pas de modification significative de l'innocuité du chlorhydrate de moxifloxacine chez les patients de 65 ans et plus. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie en fonction de l'âge (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

**CONTRE-INDICATIONS**

- Patients qui présentent une hypersensibilité au chlorhydrate de moxifloxacine ou à d'autres antibactériens de la famille des quinolones (voir **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS** et **REACTIONS INDESIRABLES**).
- Patients qui présentent une hypersensibilité à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant (voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- On a démontré que le chlorhydrate de moxifloxacine allongeait l'espace Q-T sur l'électrocardiogramme de certains patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire - Allongement de l'espace Q-T**).
- Des réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques graves ont été signalées chez des patients recevant une quinolone, y compris le chlorhydrate de moxifloxacine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hypersensibilité**).
- Les fluoroquinolones, y compris le chlorhydrate de moxifloxacine, sont associées à un risque accru de tendinite et de rupture d'un tendon, indépendamment de l'âge du patient. Le risque est encore plus élevé chez les patients âgés (en général ayant plus de 60 ans), chez les patients qui prennent un corticostéroïde et chez les transplantés du rein, du cœur ou du poumon (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil locomoteur**).
- Les fluoroquinolones, y compris le chlorhydrate de moxifloxacine, peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il ne faut pas administrer du chlorhydrate de moxifloxacine chez les patients qui ont des antécédents connus de myasthénie grave (voir **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS : Appareil locomoteur**).
- Le traitement par une quinolone peut causer une crise épileptique et une psychose toxique. Des convulsions, une hausse de la pression intracrânienne (y compris syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) et une psychose toxique ont été signalées chez des patients recevant des quinolones, dont le chlorhydrate de moxifloxacine. Le chlorhydrate de moxifloxacine doit être administré avec prudence quand on sait ou croit qu'un patient présente un trouble du SNC qui peut le prédisposer aux crises épileptiques ou abaisser le seuil épileptogène (voir **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS : Système nerveux**).
- Des cas d'hépatite fulminante pouvant entraîner une insuffisance hépatique (dont des cas mortels) ont été signalés chez des patients traités par le chlorhydrate de moxifloxacine (voir **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS : Foie/voies biliaires**).

### Carcinogénèse et mutagénèse

Rien dans les résultats des études menées sur des animaux ne donne à penser que le chlorhydrate de moxifloxacine ait un effet carcinogène ou mutagène (voir **TOXICOLOGIE**).

## **Appareil cardiovasculaire**

### ***Allongement de l'espace Q-T***

On a démontré que le chlorhydrate de moxifloxacine allongeait l'espace Q-T sur l'électrocardiogramme de certains patients. La moxifloxacine ne doit pas être administrée aux patients qui présentent un allongement de l'espace Q-T ou une hypokaliémie, ou qui reçoivent un antiarythmique de la classe IA (p. ex. quinidine et procainamide) ou de la classe III (p. ex. amiodarone et sotalol), parce qu'on n'a pas de données cliniques sur son administration à ces patients et qu'il pourrait y avoir des risques.

On a montré que le sotalol, antiarythmique de classe III, allongeait davantage l'espace Q-Tc chez le chien quand il était administré en association à de fortes doses intraveineuses de chlorhydrate de moxifloxacine (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Les interactions pharmacocinétiques entre le chlorhydrate de moxifloxacine et d'autres médicaments qui allongent l'espace Q-T, comme le cisapride, l'érythromycine, les neuroleptiques et les antidépresseurs tricycliques, n'ont pas été étudiées. Comme on ne peut exclure la possibilité que le chlorhydrate de moxifloxacine et ces médicaments aient des effets additifs, la prudence s'impose quand MYLAN-MOXIFLOXACIN est associé à l'un d'entre eux.

L'effet du chlorhydrate de moxifloxacine chez les patients présentant un allongement congénital de l'espace Q-T n'a pas été étudié, mais on croit que ces personnes pourraient être plus sensibles à l'allongement de l'espace Q-T produit par le médicament. MYLAN-MOXIFLOXACIN doit être administré avec prudence aux patients présentant un trouble arythmogène, tel qu'une bradycardie cliniquement significative, une ischémie myocardique aiguë, une insuffisance cardiaque cliniquement importante avec réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche ou des antécédents d'arythmies symptomatiques.

**L'allongement de l'espace Q-T peut être plus important quand la vitesse de perfusion et les concentrations plasmatiques du médicament augmentent. C'est pourquoi la perfusion ne doit pas durer moins de 60 minutes (durée recommandée) et la dose ne doit pas dépasser celle recommandée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

L'allongement de l'espace Q-T peut accroître le risque d'arythmie ventriculaire, y compris de torsades de pointes. Avec les médicaments qui provoquent un allongement de l'espace Q-T (dont la moxifloxacine), on a constaté que le risque de torsades de pointes pouvait être plus grand chez les femmes que chez les hommes, parce que l'espace Q-T de base a tendance à être plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Les patients âgés peuvent aussi être plus sensibles aux effets des médicaments sur l'espace Q-T.

Au cours d'essais cliniques de phase III menés auprès de 787 patients chez qui on avait effectué un ECG au départ et à la fin de l'essai, l'administration de 400 mg de chlorhydrate de moxifloxacine **par voie orale** a produit un allongement moyen de l'espace Q-Tc ( $\pm$  ÉT) de  $6 \pm 26$  ms (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**). Au cours d'essais cliniques de phase III menés auprès de patients chez qui on avait effectué un ECG au départ et à la fin de l'essai, l'allongement moyen

de l'espace Q-Tc ( $\pm$  ÉT) de 0 à 4 heures après une **perfusion** intraveineuse d'une heure de 400 mg de chlorhydrate de moxifloxacine a été de  $9 \pm 24$  ms le 1<sup>er</sup> jour (n = 176) et de  $3 \pm 29$  ms le 3<sup>e</sup> jour (n = 290) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Aucune morbidité ni mortalité d'origine cardiovasculaire attribuable à l'allongement de l'espace Q-Tc n'a été associée au traitement par le chlorhydrate de moxifloxacine au cours des essais cliniques menés auprès de plus de 4 000 patients, mais certaines conditions prédisposantes peuvent accroître le risque d'arythmie ventriculaire.

MYLAN-MOXIFLOXACIN doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de cirrhose du foie, car la possibilité d'un allongement préexistant de l'espace Q-T ne peut être exclue chez eux.

**Pour assurer l'innocuité et l'efficacité du traitement par MYLAN-MOXIFLOXACIN, il faut au besoin donner aux patients les renseignements et directives qui suivent.**

- Le chlorhydrate de moxifloxacine peut modifier l'électrocardiogramme (allongement de l'espace Q-Tc).
- Le chlorhydrate de moxifloxacine ne convient pas aux patients qui prennent un antiarythmique de la classe IA (p. ex. quinidine et procainamide) et de la classe III (p. ex. amiodarone et sotalol).
- Le chlorhydrate de moxifloxacine peut accentuer l'allongement de l'espace Q-Tc produit par d'autres médicaments, tels que le cisapride, l'érythromycine, les neuroleptiques et les antidépresseurs tricycliques.
- Les patients doivent informer le médecin de tout antécédent personnel ou familial d'allongement de l'espace Q-Tc ou de troubles arythmogènes, dont hypokaliémie récente, bradycardie significative, ischémie myocardique aiguë, insuffisance cardiaque cliniquement importante avec réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche ou antécédents d'arythmies symptomatiques.
- Les patients doivent communiquer avec le médecin en cas de palpitations ou d'évanouissements pendant le traitement par le chlorhydrate de moxifloxacine.
- Les patients doivent dire au médecin quels autres médicaments ils prennent, y compris les médicaments en vente libre.

### ***Fibrillation auriculaire***

Vingt-cinq des 7 284 patients ayant reçu du chlorhydrate de moxifloxacine et sur qui on possède des données cliniques ont présenté un épisode de fibrillation auriculaire. Chez 4 d'entre eux, le lien entre la fibrillation auriculaire et le traitement par le chlorhydrate de moxifloxacine a été jugé possible, quoique dans chacun des cas, une maladie cardiaque préexistante aurait aussi pu l'expliquer. Un des 3 994 patients recevant un des médicaments auxquels la moxifloxacine a été comparée a présenté un épisode de fibrillation auriculaire.

### **Effets chondrotoxiques**

Comme d'autres quinolones, la moxifloxacine a causé une arthropathie et/ou une chondrodysplasie chez des chiens immatures. Les conséquences de ces observations chez

l'humain sont inconnues (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

## **Système endocrinien et métabolisme**

### ***Perturbations de la glycémie***

On a signalé des perturbations de la glycémie, notamment de l'hyperglycémie et de l'hypoglycémie symptomatiques avec l'emploi des quinolones, dont le chlorhydrate de moxifloxacine. Il y a eu certains cas graves chez les patients traités par le chlorhydrate de moxifloxacine. Les perturbations de la glycémie se sont habituellement manifestées chez les patients diabétiques suivant un traitement en concomitance avec un agent hypoglycémique par voie orale (p.ex., glyburide/glibenclamide et sulfonylurée) et/ou avec l'insuline. Chez ces patients, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. En cas de réaction hypoglycémique chez un patient sous chlorhydrate de moxifloxacine, cesser immédiatement le traitement par le chlorhydrate de moxifloxacine et amorcer un traitement approprié. Une hypoglycémie et une hyperglycémie graves se sont également manifestées chez des patients sans antécédents diabétiques (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

## **Appareil digestif**

### ***Maladie associée à Clostridium difficile***

Une maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée avec de nombreux antibactériens, dont le chlorhydrate de moxifloxacine (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). La gravité de la MACD peut varier, allant d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Il est important d'en envisager le diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, d'entérocolite muco-membraneuse, de mégacolon toxique ou de perforation du côlon après l'administration de tout antibactérien. Des cas de MACD ont été signalés plus de deux mois après l'administration d'un antibactérien.

Le traitement par un antibactérien peut modifier la flore normale du côlon et peut favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, qui contribuent à la survenue de la MACD. La morbidité et la mortalité associées à la MACD peuvent être importantes. La MACD peut résister au traitement antimicrobien.

Si une MACD est soupçonnée ou confirmée, il faut prendre les mesures voulues. Une MACD bénigne peut habituellement être corrigée par le retrait de l'antibactérien, à condition qu'il ne soit pas dirigé contre *C. difficile*. Si la MACD est modérée ou grave, il faut envisager l'administration de liquides et d'électrolytes, d'un supplément de protéines et d'un antibactérien efficace contre *C. difficile*. Il faut au besoin procéder à une évaluation chirurgicale, car la chirurgie peut être nécessaire dans certains cas graves.

## **Foie/voies biliaires**

Au cours d'études sur l'administration d'un seul comprimé à 400 mg à 6 patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et à 10 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l'exposition systémique moyenne à la

moxifloxacin administrée par voie orale (ASC) a été de 78 et 102 %, respectivement, de celle des 18 témoins en bonne santé et la concentration maximale ( $C_{max}$ ) moyenne a été de 79 et 84 %, respectivement, de celle des témoins. Les conséquences cliniques de la hausse de l'exposition au sulfoconjugué et au glucuroconjugué n'ont pas été étudiées. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). Comme les données cliniques sont limitées, la moxifloxacin n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Des cas d'hépatite fulminante pouvant entraîner une insuffisance hépatique (dont des cas mortels) ont été signalés chez des patients traités par la moxifloxacin. Il faut dire au patient de cesser le traitement et de communiquer sans tarder avec son médecin en cas de signes et symptômes d'hépatite (dont douleur abdominale, anorexie, ictère, urines foncées, selles claires et prurit).

### **Hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques graves ont été signalées chez des patients recevant une quinolone, y compris le chlorhydrate de moxifloxacin.

Quelques cas de réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques mortelles ont été signalés chez des patients recevant une quinolone. Ces réactions peuvent survenir après la première prise du médicament. Certaines réactions ont été accompagnées d'un collapsus cardiovasculaire, d'une hypotension/d'un choc, d'une crise épileptique, d'une perte de connaissance, de picotements, d'un œdème de Quincke (dont œdème/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 MYLAN-MOXIFLOXACIN doit être 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'adrénaline ou de prendre d'autres mesures de réanimation, comme administrer de l'oxygène, des solutions intraveineuses, des antihistaminiques, des corticostéroïdes ou des amines pressives, et d'assurer la perméabilité des voies aériennes, selon les besoins cliniques.

Des effets graves et parfois mortels ont été associés à la prise de tous les antibiotiques, y compris la moxifloxacin; certains étaient attribuables à une hypersensibilité et d'autres étaient de cause incertaine. Ces effets peuvent être graves et surviennent en général après des prises multiples. Les manifestations cliniques peuvent comprendre un ou plusieurs des effets suivants: fièvre, éruptions cutanées ou réactions dermatologiques graves (p. ex. syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson), vasculite, arthralgie, myalgie, maladie sérique, pneumopathie par hypersensibilité, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hépatite, ictère, nécrose ou insuffisance hépatique aiguë, anémie, dont anémie hémolytique et anémie aplasique, thrombocytopénie, dont purpura thrombocytopénique thrombotique, leucopénie, agranulocytose, pancytopenie et/ou autres anomalies hématologiques (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

## **Appareil locomoteur**

### ***Myasthénie grave***

Les fluoroquinolones, y compris le chlorhydrate de moxifloxacine, 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 chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il ne faut pas administrer MYLAN-MOXIFLOXACIN chez les patients qui ont des antécédents connus de myasthénie grave (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

### ***Tendinite***

Des ruptures des tendons de l'épaule, de la main et d'Achille ayant exigé une chirurgie ou entraîné une invalidité prolongée ont été signalées chez des patients recevant une quinolone, dont le chlorhydrate de moxifloxacine (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Il faut cesser le traitement par MYLAN-MOXIFLOXACIN 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 ayant 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 MYLAN-MOXIFLOXACIN 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.

MYLAN-MOXIFLOXACIN ne doit pas être utilisée chez les patients qui ont des antécédents de maladies ou troubles des tendons liés au traitement par une quinolone.

## **Système nerveux**

Convulsions, hausse de la pression intracrânienne (y compris syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) et psychose toxique ont été signalées chez des patients recevant des quinolones. Les quinolones, y compris le chlorhydrate de moxifloxacine, peuvent aussi provoquer une stimulation du système nerveux central pouvant entraîner rêves anormaux, agitation, anxiété, confusion, dépression, étourdissements, labilité émotionnelle, hallucinations, insomnie, sensation ébrieuse, nervosité, cauchemars, paranoïa et tremblements. Ces réactions peuvent survenir après la première prise du médicament. Si elles surviennent, il faut cesser d'administrer MYLAN-MOXIFLOXACIN et prendre les mesures qui s'imposent.

Comme toutes les quinolones, MYLAN-MOXIFLOXACIN doit être administré avec prudence quand on sait ou croit qu'un patient présente un trouble du SNC, comme l'artériosclérose

cérébrale grave et l'épilepsie, et d'autres facteurs qui prédisposent aux crises épileptiques ou qui abaissent le seuil épileptogène (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

### **Neuropathie périphérique**

De rares cas de polynévrite axonale sensitive ou sensitivomotrice 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 le chlorhydrate de moxifloxacin.

Les patients traités par MYLAN-MOXIFLOXACIN qui présentent des symptômes de neuropathie tels que douleur, sensation de brûlure, picotements, engourdissement ou faiblesse doivent en informer leur médecin avant de poursuivre le traitement (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables au médicament survenues depuis la commercialisation**).

### **Psychiatrie**

Des réactions psychiatriques peuvent survenir même si le patient a déjà reçu une fluoroquinolone, y compris le chlorhydrate de moxifloxacin. Dans de très rares cas, une dépression ou des réactions psychotiques ont évolué vers des idées suicidaires ou des comportements autodestructeurs tels que tentatives de suicide (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Si ces réactions surviennent, il faut abandonner le traitement par MYLAN-MOXIFLOXACIN et prendre les mesures nécessaires. La prudence s'impose si MYLAN-MOXIFLOXACIN doit être administré à des patients psychotiques ou qui ont des antécédents de maladie psychiatrique.

### **Rein**

Les paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de moxifloxacin ne sont pas modifiés de façon significative par une insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les insuffisants rénaux, y compris chez les patients en dialyse continue, c'est-à-dire en hémodialyse ou en dialyse péritonéale continue ambulatoire. Au cours des études cliniques, à mesure que la fonction rénale se détériorait, l'exposition moyenne (ASC) au glucuroconjugué (M2) était multipliée par 2,8 ( $Cl_{cr} < 30$  mL/min), 7,5 (hémodialyse) et 13,3 (dialyse péritonéale continue ambulatoire).

Les sulfo- et glucuroconjugués sont dépourvus d'activité microbiologique et les conséquences cliniques de la hausse de l'exposition à ces métabolites chez les insuffisants rénaux n'ont pas été étudiées (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Sensibilité/résistance**

MYLAN-MOXIFLOXACIN n'est pas recommandé pour le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM). En cas d'infection à SARM soupçonnée ou confirmée, il faut amorcer un traitement par un antibactérien convenable (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique**).

Comme la prévalence des infections causées par une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux fluoroquinolones est répandue et en hausse, la monothérapie par MYLAN-MOXIFLOXACIN est à proscrire chez les patients qui présentent une maladie inflammatoire

pelvienne, sauf si on peut écarter la possibilité qu'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux fluoroquinolones soit à l'origine de l'infection. Si on ne peut écarter cette possibilité, il faut envisager l'association au traitement empirique par MYLAN-MOXIFLOXACIN d'un antibiotique convenable qui est régulièrement actif contre *N. gonorrhoeae* (p. ex. une céphalosporine).

## **Peau**

### ***Phototoxicité***

Une phototoxicité a été signalée chez des patients recevant certaines quinolones. Conformément aux bonnes pratiques médicales, il faut dire au patient d'éviter de trop s'exposer au soleil ou à des sources artificielles d'éclairage ultraviolet (p. ex. lampes solaires) pendant le traitement par MYLAN-MOXIFLOXACIN et au cours des 24 heures suivant la fin du traitement. En cas de réaction évoquant un coup de soleil ou d'éruptions cutanées, le patient doit communiquer avec un médecin. Selon une étude menée auprès de volontaires, le chlorhydrate de moxifloxacin n'a pas de pouvoir phototoxique mesurable.

### ***Carcinogénèse provoquée par la lumière***

On a montré que certains médicaments de la classe des fluoroquinolones (dont fait partie MYLAN-MOXIFLOXACIN) produisaient des tumeurs cutanées chez des souris « hairless » (Skh-1) qui étaient exposées chaque jour pendant 16 semaines à des rayons ultraviolets A. Dans ce modèle, en l'absence de rayons ultraviolets A, les souris recevant la fluoroquinolone n'ont pas présenté de tumeurs cutanées. Les conséquences cliniques de ces observations, surtout pour le traitement de courte durée, sont inconnues. Aucune étude n'a été menée pour déterminer si le chlorhydrate de moxifloxacin pouvait entraîner une carcinogénèse provoquée par la lumière. Pendant le traitement par MYLAN-MOXIFLOXACIN et au cours des 24 heures suivant la fin du traitement, le patient doit éviter de trop s'exposer au soleil ou à des sources artificielles d'éclairage ultraviolet (p. ex. lampes solaires).

### ***Troubles de la vue***

Si des troubles de la vue se manifestent en association avec l'utilisation du chlorhydrate de moxifloxacin, consulter immédiatement un spécialiste de la vue.

## **Populations particulières**

**L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de moxifloxacin chez les enfants, les femmes enceintes et les femmes qui allaitent n'ont pas été établies. MYLAN-MOXIFLOXACIN n'est pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans.**

### ***Femmes enceintes***

Aucune étude convenable et strictement contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. Très peu de femmes enceintes ont déjà reçu du chlorhydrate de moxifloxacin. MYLAN-MOXIFLOXACIN ne doit être administré aux femmes enceintes que si les avantages prévus l'emportent sur les risques pour le fœtus (voir **TOXICOLOGIE**).

La moxifloxacin n'a pas eu d'effet tératogène quand on l'a administrée par voie orale à des rates gravides pendant l'organogénèse à des doses de jusqu'à 500 mg/kg/jour, soit 0,24 fois la

dose maximale recommandée chez l'humain d'après l'exposition systémique (ASC). On a toutefois observé une baisse du poids des fœtus et un léger retard du développement du squelette des fœtus (ce qui témoigne d'une fœtotoxicité). L'administration intraveineuse de 80 mg/kg à des rates gravides a eu des effets toxiques chez les rates et un effet marginal sur le poids des fœtus et du placenta et sur l'apparence du placenta. Aucun effet tératogène n'a été observé par suite de l'administration intraveineuse de doses de jusqu'à 80 mg/kg/jour. L'administration intraveineuse de 20 mg/kg/jour (soit environ la dose maximale recommandée par voie orale chez l'humain d'après l'exposition systémique) à des lapines gravides a produit des effets toxiques chez les lapines, réduit le poids des fœtus et retardé l'ossification chez les fœtus. Aucun effet tératogène n'a été observé par suite de l'administration par voie orale à des macaques de Buffon gravides de doses de jusqu'à 100 mg/kg/jour (12,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain d'après l'exposition systémique). À la dose de 100 mg/kg/jour, il y a eu davantage de fœtus de petite taille. Au cours d'une étude sur le développement pré- et postnatal menée chez des rats, les effets de la dose de 500 mg/kg/jour ont notamment été une légère augmentation de la durée de la gestation et du nombre de mortalités prénatales, une réduction du poids des petits à la naissance et une réduction de la survie néonatale. Au cours de l'étude, des morts liées au traitement sont survenues pendant la gestation chez les rates recevant la dose de 500 mg/kg/jour.

### ***Femmes qui allaitent***

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de moxifloxacine chez les femmes qui allaitent n'ont pas été établies.

Le chlorhydrate de moxifloxacine passe dans le lait des rates et peut aussi passer dans le lait humain. Comme la moxifloxacine pourrait avoir des effets inconnus chez les nourrissons, il faut décider de cesser soit l'allaitement, soit le traitement par la moxifloxacine, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère et des risques pour le nourrisson (voir **TOXICOLOGIE**).

### ***Enfants (< 18 ans)***

MYLAN-MOXIFLOXACIN n'est pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans. Les quinolones, y compris le chlorhydrate de moxifloxacine, causent une arthropathie et une ostéochondrose chez les animaux immatures de plusieurs espèces. Les conséquences de ces constatations chez l'humain sont inconnues (voir **TOXICOLOGIE**).

### ***Personnes âgées (≥ 65 ans)***

Au cours des essais cliniques contrôlés portant sur l'administration de doses multiples de moxifloxacine par voie orale, 23 % des patients ayant reçu de la moxifloxacine avaient au moins 65 ans et 9 % avaient au moins 75 ans. Au cours des essais cliniques portant sur l'administration de doses multiples de moxifloxacine par voie intraveineuse, 45 % des patients ayant reçu de la moxifloxacine avaient au moins 65 ans et 24 % avaient au moins 75 ans. Selon les données tirées de ces essais, l'âge ne modifie pas significativement l'innocuité de la moxifloxacine (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Chez 248 patients âgés (≥ 65 ans) traités par la moxifloxacine et 243 patients âgés traités par un autre médicament au cours des deux essais de base sur le traitement intraveineux de la pneumonie extrahospitalière, les anomalies électrocardiographiques suivantes ont été signalées :

allongement de l'espace Q-T (4 patients recevant la moxifloxacine et 1 patient recevant un autre médicament), tachycardie ventriculaire (3 et 0), tachycardie (2 et 1), fibrillation auriculaire (1 et 0), tachycardie supraventriculaire (1 et 0), extrasystoles ventriculaires (1 et 0) et arythmie (0 et 1). La majorité de ces patients ont reçu un traitement complet.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

L'activité *in vitro* de la moxifloxacine peut entraver la culture des espèces du genre *Mycobacterium* en inhibant la croissance des mycobactéries, ce qui cause des résultats faussement négatifs dans les échantillons provenant de patients prenant du chlorhydrate de moxifloxacine.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

Plus de 8 600 traitements par le chlorhydrate de moxifloxacine (en comprimés ou sous forme injectable) ont fait l'objet d'une évaluation de l'innocuité au cours du développement clinique. Dans 8 050 des cas, la dose de 400 mg a été administrée. La plupart des réactions indésirables ont été passagères et d'intensité légère ou moyenne et n'ont exigé aucun traitement. Le traitement par le chlorhydrate de moxifloxacine a été interrompu en raison de réactions indésirables au médicament (réactions qui, selon les investigateurs, avaient un lien possible ou probable avec le chlorhydrate de moxifloxacine) chez 3,1 % des patients (206 patients sur 6 734) traités par les comprimés de chlorhydrate de moxifloxacine et chez 7,0 % des patients (131 patients sur 1 872) traités par la solution intraveineuse de chlorhydrate de moxifloxacine.

### **Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.*

La fréquence globale des réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques a été de 26 % (1 734 patients sur 6 734) avec les comprimés de chlorhydrate de moxifloxacine et de 26 % (483 patients sur 1 872) avec le chlorhydrate de moxifloxacine injectable. La principale différence entre les comprimés et la solution intraveineuse est liée aux réactions au point d'injection qui sont associées à l'administration par voie intraveineuse. Le Tableau 2 donne les réactions indésirables au médicament les plus courantes au cours des essais cliniques (réactions qui, selon les investigateurs, avaient un lien possible ou probable avec la moxifloxacine).

**Tableau 2 – Réactions indésirables au médicament courantes au cours des essais cliniques (≥ 1 % à < 10 %)**

	<b>chlorhydrate de moxifloxacine n = 8 606</b>
<b>Organisme entier</b>	
douleurs abdominales	2 %
maux de tête	2 %
réaction au point d'injection	1 %
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	
chez les patients présentant une hypokaliémie concomitante : allongement de l'espace Q-T	1 %
<b>Appareil digestif</b>	
nausées	7 %
diarrhée	5 %
dyspepsie	1 %
vomissements	2 %
<b>Métabolisme</b>	
anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques	1 %
<b>Système nerveux</b>	
étourdissements	3 %

**Réactions indésirables au médicament peu courantes au cours des essais cliniques**

Le Tableau 3 et le Tableau 4 donnent les réactions indésirables au médicament peu courantes au cours des essais cliniques (réactions qui, selon les investigateurs, avaient un lien possible ou probable avec la moxifloxacine).

**Tableau 3 -Réactions indésirables au médicament peu courantes au cours des essais cliniques (0,1 % à < 1 %)**

	<b>chlorhydrate de moxifloxacine n =8 606</b>
<b>Organisme entier</b>	asthénie, douleur thoracique, fièvre, infection, malaises, candidose, douleurs
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	hypertension, palpitations, phlébite, allongement de l'espace Q-T, tachycardie, vasodilatation
<b>Appareil digestif</b>	diminution de l'appétit et de la quantité d'aliments consommée, constipation, sécheresse de la bouche, flatulence, trouble gastro-intestinal, hausse du taux de GGT, glossite, nausées et vomissements, candidose buccale, stomatite
<b>Sang et système lymphatique</b>	anémie, éosinophilie, leucopénie, baisse du taux de prothrombine/du RNI, thrombocythémie
<b>Métabolisme et nutrition</b>	hausse du taux d'amylase, hausse du taux de déshydrogénase lactique (en association aux anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques)
<b>Appareil locomoteur</b>	arthralgie, myalgie
<b>Système nerveux</b>	anxiété, insomnie, nervosité, paresthésie, somnolence, tremblements, vertiges
<b>Appareil respiratoire</b>	dyspnée, pharyngite, pneumonie, rhinite
<b>Peau et annexes</b>	prurit, éruptions cutanées, transpiration, urticaire
<b>Sens classiques</b>	dysgueusie
<b>Appareil génito-urinaire</b>	anomalie de la fonction rénale, candidose vaginale, vaginite

**Tableau 4 – Réactions indésirables au médicament rares au cours des essais cliniques (< 0,1 %)**

	<b>chlorhydrate de moxifloxacine n = 8 606</b>
<b>Organisme entier</b>	distension abdominale, surdosage accidentel, aggravation de l'état, réaction allergique, douleur lombaire, cachexie, cellulite, douleur rétrosternale, frissons, hausse de la concentration du médicament, œdème, œdème du visage, douleur aux mains, hernie, infection fongique, inflammation, œdème au point d'injection, hypersensibilité au point d'injection, inflammation au point d'injection, douleur au point d'injection, anomalies des résultats des épreuves de laboratoire, absence d'effet thérapeutique, douleur aux jambes, défaillance multiviscérale, néoplasme, surdosage, douleur pelvienne, péritonite, réaction de photosensibilisation, réaction non évaluable, septicémie
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, angine de poitrine, fibrillation auriculaire, trouble cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque congestive, thrombophlébite profonde, anomalies électrocardiographiques, insuffisance cardiaque, hémorragie, hypotension, migraine, infarctus du myocarde, œdème périphérique, trouble vasculaire périphérique, hypotension orthostatique, choc, tachycardie supraventriculaire, syncope, thrombophlébite, céphalée vasculaire, tachycardie ventriculaire, extrasystoles ventriculaires
<b>Appareil digestif</b>	stomatite aphteuse, chéilite, ictère cholostatique, colite, cholangite, diarrhée ( <i>Clostridium difficile</i> ), dysphagie, éructation, œsophagite, gastrite, gastro-entérite, hémorragie gastro-intestinale, candidose gastro-intestinale, gingivite, insuffisance hépatique, hyperchlorhydrie, stimulation de l'appétit, ictère (surtout cholostatique), lésions hépatiques, méléna, ulcérations buccales, pancréatite, entérocolite muco-membraneuse, hypertrophie des glandes salivaires, soif, décoloration de la langue, trouble lingual, œdème de la langue
<b>Système endocrinien</b>	diabète sucre, lactation
<b>Sang et système lymphatique</b>	anomalies des plaquettes, trouble de la coagulation, anémie hypochromique, lymphocytose, lymphangite, monocytose, pancytopénie, hausse du taux de prothrombine/du RNI, augmentation de la vitesse de sédimentation, thrombocytopénie, baisse du taux de thromboplastine
<b>Hypersensibilité</b>	réaction allergique, œdème du visage, urticaire
<b>Métabolisme et nutrition</b>	bilirubinémie, déshydratation, anomalies des taux d'enzymes, hausse des taux de gamma globulines, goutte, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hyperuricémie, hypoprotéïnémie, hypophosphatémie, hausse du taux de lipase, hausse du taux d'azote non protéique, gain pondéral
<b>Appareil locomoteur</b>	arthrite, arthrose, crampes aux jambes, myasthénie, trouble des tendons
<b>Système nerveux</b>	rêves anormaux, agitation, amnésie, aphasie, infarctus cérébral, paresthésie péri-buccale, coma, confusion, convulsions, dépersonnalisation, dépression (pouvant dans de très rares cas aboutir à des comportements autodestructeurs tels qu'idées suicidaires ou tentatives de suicide), labilité émotionnelle, euphorie, convulsions tonico-cloniques, hallucinations, hypercinésie, hypertonie, hypoesthésie, hypotonie, incoordination, paresthésie, trouble de la personnalité, trouble du sommeil, trouble de la parole, pensées anormales, secousses musculaires, trouble vestibulaire

	<b>chlorhydrate de moxifloxacin</b> <b>n = 8 606</b>
<b>Appareil respiratoire</b>	apnée, asthme, rhinite atrophique, intensification de la toux, dyspnée, épistaxis, hémoptysie, hoquet, hyperventilation, trouble pulmonaire, épanchement pleural, trouble respiratoire, sinusite, chirurgie
<b>Peau et annexes</b>	acné, peau sèche, eczéma, dermatite fongique, herpès, éruption maculopapuleuse, psoriasis, éruption purpurique, éruption pustuleuse, trouble cutané, ulcère cutané, rash vésiculobulleux, syndrome de Stevens-Johnson
<b>Sens classiques</b>	anomalies de la vue, amblyopie, cécité, surdité, diplopie, otalgie, trouble de la vue, hyperacousie, parosmie (y compris perversion, diminution et perte de l'odorat), d�ficiency auditive, dont surdité partielle permanente, photophobie, agueusie, acouphène
<b>Appareil génito-urinaire</b>	insuffisance rénale aiguë, albuminurie, balanite, cystite, dysurie, hématurie, hypom�norrh�e, anomalie de la fonction rénale, douleur rénale, leucorrhée, troubles menstruels, polyurie, pyurie, salpingite, pollakiurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires, anomalie urinaire, vulvo-vaginite

### **Anomalies des épreuves sanguines et biologiques**

Le Tableau 5 donne les modifications des paramètres de laboratoire qui ne font pas partie des réactions indésirables énumérées ci-dessus et qui sont survenues, indépendamment de leur lien avec le médicament, chez au moins 2 % des patients traités par les comprimés de moxifloxacin au cours des essais cliniques contrôlés (n = 4 301).

**Tableau 5 – Modifications des paramètres de laboratoire au cours des essais cliniques**

	<b>chlorhydrate de moxifloxacin</b> <b>n = 4 301</b>
<b>hausse:</b>	albumine, phosphatase alcaline, amylase, polynucléaires basophiles, bicarbonate, calcium, chlorure, cholestérol, créatinine, éosinophiles, globuline, glucose, hématocrite, hémoglobine, lactico-déshydrogénase, lymphocytes, monocytes, polynucléaires neutrophiles, pression partielle en gaz carbonique, phosphore, plaquettes, potassium, temps de prothrombine/RNI, globules rouges, transaminases sériques, sodium, théophylline, bilirubine totale, triglycérides, urée, acide urique, globules blancs
<b>baisses:</b>	albumine, amylase, polynucléaires basophiles, bicarbonate, calcium, chlorure, créatinine, éosinophiles, globuline, glucose, hématocrite, hémoglobine, lactico-déshydrogénase, lymphocytes, monocytes, polynucléaires neutrophiles, phosphore, plaquettes, pression partielle en oxygène, potassium, temps de prothrombine/RNI, globules rouges, transaminases sériques, sodium, théophylline, bilirubine totale, urée, acide urique, globules blancs

### **Réactions indésirables au médicament survenues depuis la commercialisation**

L'innocuité de la moxifloxacin a été étudiée au cours de deux essais de pharmacovigilance prospectifs menés chez près de 33 000 patients.

Le Tableau 6 donne les réactions indésirables à la moxifloxaciné signalées depuis la commercialisation (plus de huit millions de traitements).

**Tableau 6 – Réactions indésirables au médicament signalées dans le cadre de la pharmacovigilance**

<b>Appareil cardiovasculaire</b>	Des tachyarythmies ventriculaires, y compris torsades de pointes et arrêts cardiaques, ont, dans de très rares cas, été signalées, surtout chez des patients présentant un trouble arythmogène sous-jacent grave (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> ).
<b>Système endocrinien et métabolisme</b>	hypoglycémie
<b>Foie</b>	hépatite, hépatite fulminante
<b>Hypersensibilité</b>	réaction anaphylactique, choc (anaphylactique), œdème de Quincke (y compris œdème laryngé et qui peut menacer le pronostic vital)
<b>Appareil locomoteur</b>	exacerbation des symptômes de myasthénie grave, rupture d'un tendon
<b>Système nerveux</b>	réaction psychotique (pouvant aboutir à des comportements autodestructeurs tels qu'idées suicidaires ou tentatives de suicide), neuropathie périphérique et neuropathie multiple
<b>Sens classiques</b>	perte de vision transitoire

Le Tableau 7 donne les autres réactions indésirables graves signalées chez des patients recevant la moxifloxaciné, indépendamment de leur lien avec le médicament.

**Tableau 7 – Réactions indésirables graves signalées, indépendamment de leur lien avec le médicament**

<b>Cœur</b>	arythmie auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie, infarctus du myocarde (mort), tachyarythmie, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire
<b>Foie</b>	hépatite cholestatique, hépatite fulminante pouvant entraîner une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital (dont des cas mortels), insuffisance hépatique, hépatite
<b>Hypersensibilité</b>	vascularite d'hypersensibilité, réaction anaphylactoïde, anaphylaxie, œdème de la langue
<b>Rein</b>	insuffisance rénale aiguë
<b>Peau et annexes</b>	syndrome de Lyell (pouvant menacer le pronostic vital)

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Le chlorhydrate de moxifloxaciné est métabolisé par glucuroconjugaison et sulfoconjugaison. Le système du cytochrome P<sub>450</sub> n'intervient pas dans le métabolisme de la moxifloxaciné et n'est pas modifié par la moxifloxaciné. La moxifloxaciné est peu susceptible de modifier la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par ces enzymes. Le fer et les antiacides réduisent significativement la biodisponibilité de la moxifloxaciné, comme de toutes les autres quinolones.

**Tableau 8 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Antiacides, sucralfate, cations métalliques, multivitamines	EC/T	Les quinolones forment des chélates avec les cations alcalino-terreux et de métaux de transition. L'administration concomitante de quinolones et d'antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium, de sucralfate, de cations métalliques tels que le fer, de préparations de multivitamines contenant du fer ou du zinc et de préparations contenant des cations bivalents et trivalents tels que la didanosine sous forme de comprimés tamponnés à croquer ou de poudre pour solution buvable destinée aux enfants, peut entraver considérablement l'absorption des quinolones et se traduire par des concentrations dans la circulation générale bien inférieures à celles souhaitables.	MYLAN-MOXIFLOXACIN doit être pris au moins 4 heures avant ou 8 heures après ces agents (voir <b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> ).
Ranitidine	EC	L'administration concomitante de ranitidine ne modifie pas les caractéristiques de l'absorption de la moxifloxacine. Les paramètres de l'absorption ( $C_{max}$ , $t_{max}$ , ASC) sont comparables, ce qui indique que le pH gastrique n'influe pas sur la résorption intestinale de la moxifloxacine.	Aucune interaction ayant une portée clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	T	On a signalé que certaines quinolones avaient une activité convulsivante qui est exacerbée par la prise concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), bien que ces effets n'aient pas été observés au cours des essais précliniques et cliniques sur la moxifloxacine.	L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien et d'une quinolone peut augmenter le risque de stimulation du SNC et de convulsions.
Suppléments de calcium	EC	Quand la moxifloxacine est administrée avec de fortes doses d'un supplément de calcium, on n'observe qu'une légère réduction de la vitesse d'absorption, l'importance de l'absorption étant inchangée.	Aucune interaction ayant une portée clinique
Warfarine	EC	<b>Modifications du rapport normalisé international (RNI) :</b> Des cas d'augmentation de l'activité anticoagulante ont été signalés chez des patients recevant un anticoagulant par voie orale en même temps qu'un antibiotique, y compris la moxifloxacine. La maladie infectieuse (et le processus inflammatoire qui l'accompagne) ainsi que l'âge et l'état général du patient sont des facteurs de risque.	Bien qu'il n'y ait pas eu d'interaction entre la moxifloxacine et la warfarine au cours des essais cliniques, il faut surveiller le RNI et, au besoin, apporter les modifications nécessaires à la posologie de l'anticoagulant.
Médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P <sub>450</sub> (p. ex. midazolam, cyclosporine, warfarine et théophylline)	EC/T	Les études <i>in vitro</i> menées sur les isoenzymes du cytochrome P <sub>450</sub> (CYP) indiquent que la moxifloxacine n'inhibe pas les isoenzymes CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP1A2, ce qui donne à penser qu'elle est peu susceptible de modifier la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par ces enzymes.	Aucune interaction ayant une portée clinique
Antidiabétiques	EC/T	Des cas de modification de la glycémie, y compris d'hyper- et d'hypoglycémie symptomatiques, ont été associés aux quinolones, y compris la moxifloxacine, surtout chez des patients atteints de diabète qui recevaient un traitement concomitant par un	Chez les patients atteints de diabète, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. En cas de réaction hypoglycémique, il

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
		hypoglycémiant oral (p. ex. le glibenclamide) ou l'insuline.	faut cesser sur-le-champ d'administrer la moxifloxacine et instaurer un traitement convenable (voir <b>RÉACTIONS INDÉSIRABLES</b> ).
Contraceptifs oraux	EC	Il n'y a pas eu d'interaction après l'administration concomitante de moxifloxacine par voie orale et de contraceptifs oraux.	Aucune interaction ayant une portée clinique
Itraconazole	EC	L'exposition (ASC) à l'itraconazole n'est que légèrement altérée par l'administration concomitante de moxifloxacine. La pharmacocinétique de la moxifloxacine n'est pas significativement altérée par l'itraconazole.	Aucune interaction ayant une portée clinique
Digoxine	EC	La moxifloxacine n'influe pas de façon significative sur la pharmacocinétique de la digoxine, et vice versa. Après l'administration de plusieurs doses à des volontaires en bonne santé, la moxifloxacine a augmenté la C <sub>max</sub> de la digoxine d'environ 30 % à l'état d'équilibre sans modifier l'ASC ni les concentrations minimales.	Aucune interaction ayant une portée clinique
Morphine	EC	L'administration parentérale de morphine ne réduit pas la disponibilité de la moxifloxacine administrée par voie orale et n'augmente que légèrement la C <sub>max</sub> (17 %).	Aucune interaction ayant une portée clinique
Aténolol	EC	La pharmacocinétique de l'aténolol n'est pas significativement altérée par la moxifloxacine. Après l'administration d'une seule dose à des sujets en bonne santé, il y a eu une augmentation minime de l'ASC (d'environ 4 %) et une réduction de 10 % des concentrations maximales.	Aucune interaction ayant une portée clinique
Probenécide	EC	Aucun effet significatif sur la clairance corporelle totale et la clairance rénale apparentes de la moxifloxacine n'a été observé au cours d'une étude clinique sur l'impact du probénécide sur l'élimination rénale.	Aucune interaction ayant une portée clinique

Légende : EC = Essai clinique; T = Théorique

### **Interactions médicament-aliment**

MYLAN-MOXIFLOXACIN peut être pris avec ou sans aliment.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec les produits à base d'herbes médicinales.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

On n'a pas signalé que le médicament avait des effets sur les épreuves de laboratoire.

## **Effets du médicament sur le mode de vie**

Les fluoroquinolones, y compris le chlorhydrate de moxifloxacin, peuvent altérer la capacité du patient de conduire ou d'actionner une machine en raison de leurs effets sur le système nerveux central (SNC) et de troubles de la vue (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Dose recommandée et réglage de la posologie**

La posologie recommandée de MYLAN-MOXIFLOXACIN (comprimés de chlorhydrate de moxifloxacin) est de 400 mg une fois par jour, indépendamment de l'indication. La durée du traitement et la voie d'administration dépendent du type et de la gravité de l'infection (voir Tableau 9).

**Tableau 9 – Posologie et administration pour les indications approuvées**

<b>Infection<sup>a</sup></b>	<b>Dose quotidienne</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Durée habituelle</b>
Sinusite bactérienne aiguë	400 mg	orale	7 à 10 jours
Exacerbation bactérienne aiguë de la bronchite chronique	400 mg	orale	5 jours
Pneumonie extrahospitalière (légère/modérée)	400 mg	orale	10 jours

a causée par les agents pathogènes donnés (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**).

### ***Populations particulières***

#### **Sexe**

Selon les données cliniques, il n'y a pas de différences significatives entre les hommes et les femmes quant à la pharmacocinétique de la moxifloxacin, si on tient compte des différences de poids corporel. La posologie est la même chez les hommes et les femmes (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

#### **Enfants (<18 ans)**

MYLAN-MOXIFLOXACIN n'est pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, TOXICOLOGIE**).

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Les données cliniques démontrent qu'il n'y a pas de modification significative de l'innocuité de la moxifloxacin chez les patients de 65 ans et plus. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie en fonction de l'âge (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

#### **Insuffisants hépatiques**

Selon les données pharmacocinétiques, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). Comme les données cliniques sont limitées, la moxifloxacin n'est pas recommandée chez les

patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Insuffisants rénaux**

Selon les données pharmacocinétiques, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les insuffisants rénaux, y compris chez les patients en dialyse continue, c'est-à-dire en hémodialyse ou en dialyse péritonéale continue ambulatoire. Selon une étude menée auprès de 24 patients, il n'y a pas de modification significative des propriétés pharmacocinétiques de la moxifloxacine administrée par voie orale en présence d'une altération de la fonction rénale. À mesure que la fonction rénale se détériore, les concentrations du glucuroconjugué (M2) sont multipliées par 2,8 ( $Cl_{cr} < 30$  mL/min), 7,5 (hémodialyse) et 13,3 (dialyse péritonéale continue ambulatoire) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les conséquences cliniques de la hausse de l'exposition au sulfoconjugué (M1) et au glucuroconjugué (M2) de la moxifloxacine chez les insuffisants rénaux, y compris ceux qui sont en hémodialyse (HD) ou en dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA), n'ont pas été étudiées. L'efficacité clinique de la moxifloxacine chez les patients en dialyse (HD ou DPCA) n'a pas été étudiée.

### **Administration**

MYLAN-MOXIFLOXACIN (chlorhydrate de moxifloxacine) est administré par voie orale, sans égard au moment des repas. Les comprimés ne doivent pas être croqués. Il faut recommander aux patients de boire beaucoup et de prendre la moxifloxacine au moins quatre heures avant ou huit heures après la prise d'un antiacide contenant du magnésium ou de l'aluminium, ou d'une préparation de multivitamines contenant du fer ou du zinc. Il ne faut ni écraser ni croquer les comprimés, mais les avaler avec une gorgée d'eau.

### **Dose oubliée**

Si une dose est oubliée, elle doit être prise ou administrée le plus tôt possible. La dose suivante doit être prise ou administrée 24 heures plus tard. Il ne faut pas prendre ou administrer deux doses en moins de 24 heures.

### **Reconstitution**

Sans objet.

### **SURDOSAGE**

En cas de surdosage aigu par MYLAN-MOXIFLOXACIN (chlorhydrate de moxifloxacine), une vidange gastrique s'impose. Une surveillance électrocardiographique est recommandée en raison du risque d'allongement de l'espace Q-T. Le patient doit être surveillé de près et recevoir un traitement d'appoint. Il faut assurer une hydratation suffisante. La moxifloxacine et le glucuroconjugué (M2) sont retirés de l'organisme par l'hémodialyse (environ 9 % et 4 %, respectivement, au cours d'une séance de dialyse de 5 heures) et par la dialyse péritonéale continue ambulatoire (environ 3 % et 2 %, respectivement).

L'administration de charbon activé le plus tôt possible après un surdosage par voie orale peut prévenir une hausse excessive de l'exposition systémique à la moxifloxacin.

Les signes de toxicité après l'administration d'une seule dose élevée de moxifloxacin à des animaux comprennent des effets sur le SNC et des effets gastro-intestinaux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **TOXICOLOGIE**).

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

Le chlorhydrate de moxifloxacin est une fluoroquinolone synthétique ayant un vaste spectre d'activité et une action bactéricide. L'action bactéricide de la moxifloxacin résulte d'une inhibition des topoisomérases bactériennes II (ADN gyrase) et IV. Les topoisomérases sont des enzymes essentielles qui régissent la topologie de l'ADN et contribuent à la réplication, à la réparation et à la transcription de l'ADN.

Les courbes d'élimination ont démontré que l'effet bactéricide de la moxifloxacin dépendait de sa concentration. Les concentrations bactéricides minimales sont semblables aux concentrations minimales inhibitrices.

La structure chimique et le mécanisme d'action des fluoroquinolones, y compris de la moxifloxacin, sont différents de ceux des macrolides, des bêta-lactamines, des aminosides et des tétracyclines. Par conséquent, les microorganismes qui résistent aux médicaments de ces classes peuvent être sensibles à la moxifloxacin. Inversement, les microorganismes résistant aux fluoroquinolones peuvent être sensibles aux antimicrobiens des autres classes. Bien qu'une résistance croisée ait été observée entre la moxifloxacin et d'autres fluoroquinolones pour les bactéries Gram négatif, les bactéries Gram positif qui résistent à d'autres fluoroquinolones peuvent être sensibles à la moxifloxacin. Inversement, les bactéries Gram positif qui résistent à la moxifloxacin peuvent être sensibles à d'autres fluoroquinolones (voir **MICROBIOLOGIE**).

### **Pharmacodynamique**

#### ***Résistance***

Les mécanismes de résistance qui inactivent les pénicillines, les céphalosporines, les aminosides, les macrolides et les tétracyclines n'entravent pas l'activité antibactérienne de la moxifloxacin. Il n'y a pas de résistance croisée entre la moxifloxacin et ces agents. À ce jour, on n'a pas observé de résistance à médiation plasmidique.

Il semble que la fraction méthoxy en position C-8 contribue à l'augmentation de l'activité et à la plus faible sélection de mutants résistants de bactéries Gram positif comparativement à la fraction hydrogène en position C-8. La présence du gros substituant de la bicycloamine en position C-7 prévient l'efflux actif, mécanisme possible de la résistance aux fluoroquinolones.

*In vitro*, la résistance à la moxifloxacine se développe lentement par l'entremise de mutations en plusieurs étapes. La fréquence générale de la résistance à la moxifloxacine *in vitro* est d'entre  $1,8 \times 10^{-9}$  et  $< 1 \times 10^{-11}$  dans une souche de *Staphylococcus aureus* et une souche de *Streptococcus pneumoniae*.

### **Effet sur la flore intestinale**

La prise d'antibactériens modifie la flore normale du côlon et peut favoriser la prolifération de bactéries du genre *Clostridium*.

### **Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique est linéaire après la prise de 50 à 800 mg (une seule dose) et de jusqu'à 600 mg (par voie orale une fois par jour pendant 10 jours).

Les  $C_{max}$  et ASC moyennes ( $\pm$  ÉT) produites à l'état d'équilibre par un comprimé à 400 mg par jour sont respectivement de  $4,5 \pm 0,53$  g/L et  $48 \pm 2,7$  mg\*h/L. La  $C_{max}$  est obtenue de 1 à 3 heures après la prise par voie orale. La concentration minimale moyenne ( $\pm$  ÉT) est de  $0,95 \pm 0,10$  mg/L. Les  $C_{max}$  et ASC moyennes ( $\pm$  ÉT) produites à l'état d'équilibre par l'administration d'une perfusion de 60 minutes de 400 mg de chlorhydrate de moxifloxacine une fois par jour à de jeunes hommes en bonne santé sont respectivement de  $4,2 \pm 0,8$  g/L et  $38 \pm 4,7$  mg\*h/L. La  $C_{max}$  est obtenue à la fin d'une perfusion de 60 minutes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les concentrations plasmatiques augmentent de façon proportionnelle à la dose jusqu'à la plus forte dose étudiée (dose unique de 1200 mg administrée par voie orale). Le chlorhydrate de moxifloxacine est éliminé du plasma selon un processus du premier ordre. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne ( $\pm$  ÉT) est de  $12 \pm 1,3$  heures; l'état d'équilibre est atteint après la prise d'un comprimé à 400 mg par jour pendant au moins trois jours. La Figure 1 présente l'évolution des concentrations plasmatiques de chlorhydrate de moxifloxacine en fonction du temps après son administration, à l'état d'équilibre, par voie orale et par voie intraveineuse, et le Tableau 10 présente les paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de moxifloxacine.

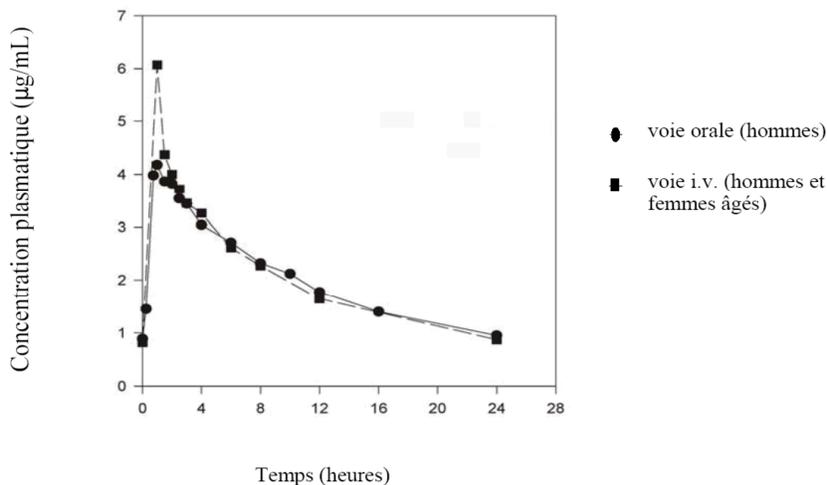


Figure 1 – Concentrations plasmatiques moyennes de moxifloxacine produites à l'état d'équilibre par l'administration de 400 mg par voie orale (n = 10 hommes) ou par voie i.v. (n = 12 hommes et femmes âgés) une fois par jour

**Tableau 10 – Paramètres pharmacocinétiques après une seule ou plusieurs doses de 400 mg de moxifloxacin administrées par voie orale et par voie intraveineuse**

Population (écart d'âge)	Dose	C <sub>max</sub> (CV) <sup>a</sup> mg/L	ASC (CV) <sup>a</sup> mg*h/L	t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (écart) heures	t <sub>1/2</sub> (CV) <sup>a</sup> heures	Commentaire
<b>Études sur une seule dose – voie orale</b>						
38 hommes (23-45 ans)	400 mg	2,50 (27 %)	26,9 (17 %)	1,5 (0,5-2,6)	13,1(6 %)	
18 hommes (20-25 ans)	400 mg	4,13 (27 %)	51,5 (10 %)	1,75 (0,5-2,5)	13,9 (10 %)	
<b>Études sur une seule dose – voie intraveineuse</b>						
6 hommes (19-43 ans)	400 mg	4,6 (33 %)	36,9 (19 %)	N/A	13,4 (17 %)	Perfusion de 30 min.
6 hommes (24-44 ans)	400 mg	4,5 (25 %)	34,0 (22 %)	0,5	11,9 (10 %)	Perfusion de 30 min.
12 hommes (20-44 ans)	400 mg	4,3 (21 %)	42,9 (11 %)	0,5	13,5 (20 %)	Perfusion de 33 min.
12 hommes (23-41 ans)	400 mg	3,6 (28 %)	34,6 (19 %)	1,0 (1,0-1,25)	15,4 (16 %)	Perfusion de 60 min.
9 hommes, 11 femmes (19-32 ans)	400 mg	4,6 (18 %)	46,3 (18 %)	1,0 (0,5-1,3)	12,4 (10 %)	Perfusion de 60 min.
13 hommes (24-36 ans)	400 mg	3,6 (20 %)	39,8 (14 %)	1,0 (0,55-1,5)	14,1 (17 %)	Perfusion de 60 min.
7 hommes (25-41 ans)	400 mg	5,0 (22 %)	44,7 (19 %)	1,0 (0,5-1,0)	8,0 (18 %)	Perfusion de 60 min.
<b>Études sur des doses multiples</b>						
8 hommes (22-43 ans)	400 mg p.o. 1 fois/jour 5 jours	3,10 (29 %)	30,9 (11 %)	0,5 (0,5-4,0)	9,6 (11 %)	1 <sup>er</sup> jour
		3,24 (17 %)	33,9 (20 %)	1,5 (0,5-3,0)	15,1 (5 %)	5 <sup>e</sup> jour
10 hommes, 5 femmes (19-41 ans)	400 mg p.o. 1 fois/jour 10 jours	3,4 (22 %)	36,7 (13 %)	1,8 (0,75-3,0)	9,3 (12 %)	1 <sup>er</sup> jour
		4,5 (12 %)	48,0 (6 %)	1,0 (0,75-2,5)	12,7 (15 %)	10 <sup>e</sup> jour
9 hommes (20-40 ans)	400 mg 1 fois/jour	4,1 (39 %)	40,9 (10 %)	1,0 (0,5-2,5)	10,7 (16 %)	1 <sup>er</sup> jour
		4,1 (28 %)	46,7 (15 %)	1,8 (0,5-3,0)	14,0 (15 %)	7 <sup>e</sup> jour
9 hommes (23-38 ans)	400 mg i.v.	6,6 (30 %)	36,3 (11 %)	0,25	9,3 (17 %)	1 <sup>er</sup> jour; perfusion de 15 min.
11 hommes, 7 femmes (65-75 ans)	400 mg i.v.	6,6 (27 %)	38,6 (21 %)	0,26	8,6 (15 %)	1 <sup>er</sup> jour, perfusion de 15 min.
		9 (21 %)	47,4 (20 %)	1,0	10,1 (16 %)	5 <sup>e</sup> jour, perfusion de 60 min.
12 hommes (25-42 ans) 8 ont reçu un traitement actif et 4, un placebo	400 mg i.v.	3,6 (20 %)	34,8 (II %)	1,0	9,9 (15 %)	1 <sup>er</sup> jour, perfusion de 60 min.
		4,1 (20 %)	37,8 (II %)	1,0	14,7 (16 %)	10 <sup>e</sup> jour, perfusion de 60 min.
20 hommes, 12 femmes (23-74 ans)	400 mg p.o.	4,4 (34 %)	43,4 (31 %)	0,8 (0,5-1,5)	14,9 (38 %)	C1cr > 90 mL/min.
		4,9 (30 %)	40,1 (22 %)	0,3 (0,3-2,5)	15,2 (15 %)	C1cr > 60-90 mL/min.

**Tableau 10 – Paramètres pharmacocinétiques après une seule ou plusieurs doses de 400 mg de moxifloxacine administrées par voie orale et par voie intraveineuse**

Population (écart d'âge)	Dose	C <sub>max</sub> (CV) <sup>a</sup> mg/L	ASC (CV) <sup>a</sup> mg*h/L	t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (écart) heures	t <sub>1/2</sub> (CV) <sup>a</sup> heures	Commentaire
degré variable de dysfonction rénale		3,5 (41 %)	35,8 (30 %)	0,8 (0,5-2,5)	16,2 (15 %)	Clcr > 30-60 mL/min.
		3,2 (14 %)	43,9 (29 %)	1,5 (0,5-2,5)	14,5 (19 %)	Clcr < 30 mL/min.
12 hommes, 4 femmes (22-62 ans) 8 en HD; 8 en DPCA	400 mg p.o.	3,2 (23 %)	40,4 (29 %) <sup>c,d</sup>	3,0 (1,0-4,0) <sup>c</sup>	18,7 (25 %) <sup>c</sup>	Clcr < 20 mL/min. et en HD
		4,0 (18 %) <sup>c</sup>	49,6 (25 %) <sup>c,d</sup>	2,5 (0,9-4,2) <sup>c</sup>	11,4 (23 %) <sup>c</sup>	Clcr < 20 mL/min. et en DPCA
18 hommes (30-64 ans) 10 en bonne santé, 8 ayant une maladie hépatique	400 mg p.o.	3,0 (26 %)	32,8 (26 %)	0,8 (0,5-3,0)	13,4 (18 %)	volontaires en bonne santé
		2,5 (34 %)	25,1 (26 %)	0,5 (0,5-2,5)	11,7 (26 %)	maladie hépatique (classes A et B de Child-Pugh)
16 hommes (42-64 ans) 8 en bonne santé, 8 ayant une maladie hépatique	400 mg p.o.	3,3 (1,4) <sup>e</sup>	30,8 (1,3) <sup>e</sup>	1,5 (0,5-3,0)	11,6 (1,1) <sup>e</sup>	volontaire en bonne santé
		2,6 (1,2) <sup>e</sup>	34,6 (1,2) <sup>e</sup>	1,25 (0,5-2,5)	13,6 (1,2) <sup>e</sup>	maladie hépatique (classe B de Child-Pugh)
9 hommes en bonne santé (23-45 ans)	400 mg i.v./p.o.	3,4 (20 %)	35,5 (14 %)	1,0 (0,75-1,5)	11,6 (10 %)	voie i.v. seulement; (perfusion de 60 min.)
		3,0 (12 %)	28,5 (12 %)	1,0 (0,5-1,5)	11,8 (6 %)	i.v. plus 5 g de charbon 5 minutes avant la perfusion; immédiatement après la perfusion et 2, 4 et 8 heures plus tard; perfusion de 60 min.
		0,6 (73 %)	5,4 (65 %)	0,75 (0,5-1,25)	10,8 (11 %)	p.o. plus 10 g de charbon 15 minutes avant et 2, 4 et 8 heures après l'administration

a Les valeurs sont des moyennes géométriques (coefficient de variation).

b Médiane (écart)

c Paramètres pharmacocinétiques après la prise d'un comprimé par jour pendant 7 jours

d Les valeurs sont des ASC<sub>(0-24)ÉÉ</sub>.

e Les valeurs sont des moyennes géométriques (ÉT)

Légende : C<sub>max</sub> = concentration sérique maximale; t<sub>max</sub> = délai d'obtention de la C<sub>max</sub>; ASC = aire sous la courbe en fonction du temps; t<sub>1/2</sub> = demi-vie sérique; Clcr = clairance de la créatinine; HD = hémodialyse; DPCA = dialyse péritonéale continue ambulatoire

### **Absorption**

Pris par voie orale sous forme de comprimé, le chlorhydrate de moxifloxacine est bien absorbé dans le tube digestif. La biodisponibilité absolue du chlorhydrate de moxifloxacine est d'environ

90 pour 100. La prise d'un repas riche en graisses (soit 500 calories provenant de matières grasses) ne modifie pas l'absorption du chlorhydrate de moxifloxacin.

La consommation d'une tasse de yogourt ne modifie pas de façon significative l'importance ni la vitesse de l'absorption générale (ASC) de la moxifloxacin.

### **Distribution**

Le taux de liaison du chlorhydrate de moxifloxacin aux protéines sériques est d'environ 50 %, indépendamment de la concentration du médicament. Comme le montre le Tableau 11, le volume de distribution du chlorhydrate de moxifloxacin est d'entre 1,7 et 2,7 L/kg. Le chlorhydrate de moxifloxacin diffuse dans l'ensemble de l'organisme et les concentrations tissulaires sont souvent supérieures aux concentrations plasmatiques. La moxifloxacin a été retrouvée dans la salive, les sécrétions nasales et bronchiques, la muqueuse des sinus et les tissus et liquides abdominaux après l'administration de 400 mg par voie orale ou intraveineuse. Les concentrations de moxifloxacin dans divers tissus et liquides après l'administration d'une dose de 400 mg par voie orale ou i.v. sont résumées dans le tableau ci-dessous. La vitesse d'élimination de la moxifloxacin des tissus correspond généralement à la vitesse d'élimination du plasma.

Au cours des expériences chez l'animal, on a montré que peu du chlorhydrate de moxifloxacin radiomarqué traversait la barrière hémato-encéphalique.

**Tableau 11 – Concentrations plasmatiques et tissulaires de la moxifloxacin (moyenne ± ÉT) après l'administration par voie orale ou intraveineuse de 400 mg<sup>a</sup>**

Tissu ou liquide	N	Concentration tissulaire ou liquidienne (mg/L or µg/g)	Rapport tissu ou liquide:plasma <sup>b</sup>
<b>Appareil respiratoire</b>			
Macrophages alvéolaires	5	61,8 ± 27,3	21,2 ± 10,0
Muqueuse bronchique	8	5,5 ± 1,3	1,7±0,3
Liquide du revêtement épithélial	5	24,4 ± 14,7	8,7 ± 6,1
<b>Sinus<sup>c</sup></b>			
Muqueuse du sinus maxillaire	4	7,6 ± 1,7	2,0 ± 0,3
Muqueuse de l'ethmoïde antérieur	3	8,8 ± 4,3	2,2 ± 0,6
Polypes nasaux	4	9,8 ± 4,5	2,6 ± 0,6
<b>Abdomen</b>			
Tissu abdominal <sup>d</sup>	8	7,6 ± 2,0	2,7 ± 0,8
Exsudat abdominal <sup>d</sup>	10	3,5 ± 1,25	1,6±0,7
Liquide d'abcès	6	2,3 ± 1,5	0,8 ± 0,4
<b>Peau et muscle squelettique</b>			
Liquide des vésicules cutanées	5	2,6 ± 0,9	0,9 ± 0,2
Tissu sous-cutané	6	0,9 ± 0,3'	0,4 ± 0,6
Muscle squelettique	6	0,9 ± 0,3'	0,4 ± 0,1

a. Sauf indication contraire, les concentrations de moxifloxacin ont été mesurées 3 heures après l'administration par voie orale ou intraveineuse d'une seule dose de 400 mg.

b. Le rapport tissu ou liquide:plasma a été déterminé chez chaque patient, puis la moyenne a été calculée pour chaque foyer d'infection.

c. Les concentrations dans les sinus ont été mesurées après 5 jours de traitement.

d. Deux heures après l'administration

e. Médicament non lié aux protéines seulement

### ***Métabolisme***

La moxifloxacin est métabolisée par glucuroconjugaison et sulfoconjugaison. Le système du cytochrome P<sub>450</sub> n'intervient pas dans le métabolisme de la moxifloxacin et n'est pas modifié par la moxifloxacin. Le sulfoconjugué (M1) représente environ 38 % de la dose et est surtout éliminé dans les fèces. Environ 14 % d'une dose administrée par voie orale est convertie en un glucuroconjugué (M2), qui n'est retrouvée que dans l'urine. Les concentrations plasmatiques maximales de M2 sont d'environ 40 % de celles du médicament mère, tandis que les concentrations plasmatiques de M1 sont en général inférieures à 10 % de celles de la moxifloxacin. Le sulfoconjugué (M1) et le glucuroconjugué (M2) sont dépourvus d'activité microbiologique.

### ***Élimination***

Environ 45 % d'une dose de moxifloxacin administrée par voie orale est éliminée sous forme inchangée (~20 % dans l'urine et ~25 % dans les fèces). Au total, 96 % ± 4 % d'une dose administrée par voie orale est éliminée soit sous forme inchangée, soit sous forme de métabolites connus. La clairance apparente corporelle totale et la clairance rénale moyennes (± ÉT) sont respectivement de 12 ± 2,0 L/h et de 2,6 ± 0,5 L/h.

### ***Populations et affections particulières***

#### **Enfants (< 18 ans)**

La pharmacocinétique de la moxifloxacin n'a pas été établie chez les enfants (voir **TOXICOLOGIE**).

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

L'administration par voie orale de 400 mg de moxifloxacin pendant 10 jours à 16 volontaires âgés (8 hommes et 8 femmes) et à 16 volontaires jeunes (8 hommes et 8 femmes) en bonne santé n'a pas produit de modifications liées à l'âge de la pharmacocinétique de la moxifloxacin. Seize volontaires en bonne santé de sexe masculin (8 jeunes et 8 âgés) ont reçu 200 mg de moxifloxacin par voie orale une seule fois. L'importance de l'exposition systémique (ASC et C<sub>max</sub>) n'a pas été statistiquement différente chez les hommes âgés par rapport aux hommes plus jeunes et la demi-vie d'élimination n'a pas été modifiée. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie en fonction de l'âge.

Au cours d'études de phase I, la pharmacocinétique de la moxifloxacin après une perfusion de 400 mg a été semblable chez des patients âgés et chez des patients jeunes (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

#### **Sexe**

Après l'administration par voie orale de 400 mg de moxifloxacin par jour pendant 10 jours à 23 hommes en bonne santé (âgés de 19 à 75 ans) et 24 femmes en bonne santé (âgées de 19 à 70 ans), l'ASC et la C<sub>max</sub> moyennes ont respectivement été 8 et 16 % plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Il n'y a pas de différences significatives entre les hommes et les femmes quant à la pharmacocinétique de la moxifloxacin si on tient compte des différences de poids corporel.

Au cours d'une étude, 9 jeunes femmes et 9 jeunes hommes ont reçu 400 mg de moxifloxacine une seule fois. On a comparé la pharmacocinétique de la moxifloxacine et constaté qu'il n'y avait pas de différences liées au sexe quant à l'ASC et à la  $C_{max}$ . La posologie est donc la même chez les hommes et chez les femmes.

### **Race**

Les paramètres pharmacocinétiques de la moxifloxacine à l'état d'équilibre chez des hommes japonais ont été semblables à ceux obtenus chez des Blancs, la  $C_{max}$  moyenne ayant été de 4,1 mg/L, l'ASC<sub>24</sub> de 47 mg\*h/mL et la demi-vie d'élimination, de 14 heures après l'administration de 400 mg par jour par voie orale.

### **Insuffisance hépatique**

Au cours d'études sur l'administration d'un seul comprimé à 400 mg à 6 patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et à 10 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l'exposition systémique moyenne à la moxifloxacine (ASC) a été de 78 et 102 %, respectivement, de celle des 18 témoins en bonne santé. La concentration maximale ( $C_{max}$ ) moyenne a été de 79 et 84 %, respectivement, de celle des témoins.

L'ASC moyenne du sulfoconjugué de la moxifloxacine (M1) a été 3,9 fois plus élevée (maximum de 5,9 fois plus élevée) en présence d'une insuffisance hépatique légère et 5,7 fois plus élevée (maximum de 8,0 fois plus élevée) en présence d'une insuffisance hépatique modérée. La  $C_{max}$  moyenne de M1 a été environ 3 fois plus élevée dans les deux groupes (maximum de 4,7 et 3,9 fois plus élevée, respectivement). L'ASC moyenne du glucuroconjugué de la moxifloxacine (M2) a été 1,5 fois plus élevée (maximum de 2,5 fois plus élevée) dans les deux groupes. La  $C_{max}$  moyenne de M2 a été environ 1,6 et 1,3 fois plus élevée (maximum de 2,7 et 2,1 fois plus élevée), respectivement. Les conséquences cliniques de la hausse de l'exposition au sulfoconjugué et au glucuroconjugué n'ont pas été étudiées. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). Comme les données cliniques sont limitées, la moxifloxacine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Insuffisance rénale**

Les paramètres pharmacocinétiques de la moxifloxacine ne sont pas modifiés de façon significative par une insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les insuffisants rénaux, y compris ceux qui sont en hémodialyse (HD) ou en dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

Au cours d'une étude, la moxifloxacine a été administrée par voie orale une seule fois à 24 patients dont la fonction rénale était normale ou qui présentaient une insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) moyennes de moxifloxacine ont été réduites de 22 % chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ( $Cl_{cr} \geq 30$  et  $\leq 60$  mL/min) et de 21 % chez ceux présentant une insuffisance rénale grave ( $Cl_{cr} < 30$  mL/min). L'exposition systémique moyenne (ASC) chez ces patients a été 13 % plus élevée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave, l'ASC moyenne du sulfoconjugué (M1) a été 1,7 fois plus élevée (maximum de 2,8 fois plus élevée) et l'ASC et la  $C_{max}$  moyennes

du glucuroconjugué (M2) ont respectivement été 2,8 fois plus élevées (maximum de 4,8 fois plus élevées) et 1,4 fois plus élevées (maximum de 2,5 fois plus élevées). Les sulfo- et glucuroconjugés sont dépourvus d'activité microbiologique et les conséquences cliniques de la hausse de l'exposition à ces métabolites chez les insuffisants rénaux n'ont pas été étudiées.

La pharmacocinétique d'une seule dose et de doses multiples de moxifloxacinine a été étudiée chez des patients dont la  $Cl_{cr}$  était  $< 20$  mL/min et qui étaient soit en hémodialyse, soit en dialyse péritonéale continue ambulatoire (8 en HD, 8 en DPCA). Les paramètres pharmacocinétiques ont été comparés à ceux obtenus dans le passé chez des volontaires en bonne santé ( $Cl_{cr} > 90$  mL/min; administration d'une seule dose de 400 mg de moxifloxacinine par voie orale). Après l'administration d'une seule dose de 400 mg de moxifloxacinine par voie orale, l'ASC de la moxifloxacinine chez ces patients en HD ou en DPCA n'était pas significativement différente de l'ASC généralement observée chez des volontaires en bonne santé. Comparativement à des sujets en bonne santé, la  $C_{max}$  de la moxifloxacinine a été réduite d'environ 45 % chez les patients en HD et 33 % chez les patients en DPCA. L'exposition (ASC) au sulfoconjugué (M1) a été de 1,4 à 1,5 fois plus élevée chez ces patients. L'ASC moyenne du glucuroconjugué (M2) a été d'entre 7,3 et 13,2 fois plus élevée et la  $C_{max}$  moyenne du glucuroconjugué (M2) a été d'entre 2,5 et 3 fois plus élevée que chez des sujets en bonne santé. Les sulfo- et glucuroconjugés de la moxifloxacinine sont dépourvus d'activité microbiologique et les conséquences cliniques de la hausse de l'exposition à ces métabolites chez les insuffisants rénaux, y compris ceux qui sont en HD ou en DPCA, n'ont pas été étudiées.

L'administration par voie orale de 400 mg de moxifloxacinine une fois par jour pendant 7 jours à des patients en HD ou en DPCA a produit une exposition systémique moyenne ( $ASC_{\text{eff}}$ ) à la moxifloxacinine semblable à celle qui est généralement observée chez des volontaires en bonne santé. La  $C_{max}$  à l'état d'équilibre a été environ 28 % plus faible chez les patients en HD mais a été comparable chez les patients en DPCA et les volontaires en bonne santé. La moxifloxacinine et le glucuroconjugué (M2) ont été retirés de l'organisme par l'HD (environ 9 % et 4 %, respectivement) et par la DPCA (environ 3 % et 2 %, respectivement). L'exposition systémique (ASC) au M2 a été égale ou supérieure à l'exposition à la moxifloxacinine chez les sujets en HD ou en DPCA après l'administration d'une seule dose et à l'état d'équilibre (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### *Allongement de l'espace Q-T*

Une étude pharmacocinétique menée chez 9 volontaires de sexe masculin et 9 volontaires de sexe féminin en bonne santé a montré qu'au délai d'obtention prévu des concentrations plasmatiques maximales et à une fréquence cardiaque de 75 battements/minute, l'administration par voie orale de 400 mg de moxifloxacinine était associée à un allongement moyen de l'espace Q-T (non corrigé pour la fréquence cardiaque) de  $14 \pm 13$  ms ( $3,8 \pm 3,5$  %) par rapport au départ. Les épreuves d'effort ont indiqué qu'il n'y avait pas de dépendance inverse par rapport au débit de dose.

Au cours d'études sur la pharmacologie clinique ( $n = 112$  sujets), l'allongement moyen de l'espace Q-Tc, au délai d'obtention prévu des concentrations plasmatiques maximales après l'administration par voie orale d'un seul comprimé à 400 mg de moxifloxacinine, a été de  $7 \pm 23$  ms ( $1,8 \pm 5,6$  %). L'allongement de l'espace Q-Tc a été supérieur à 60 ms chez un patient.

Au cours d'études sur la pharmacologie clinique (n = 29), l'allongement moyen de l'espace Q-Tc à la fin d'une perfusion d'une heure de 400 mg de moxifloxacine a été de  $20,6 \pm 23$  ms ( $5,5 \pm 5,9$  %). L'allongement de l'espace Q-Tc a été supérieur à 60 ms chez deux patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver les comprimés entre 15°C et 30°C.

### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

#### **Disponibilité**

Les comprimés Mylan-Moxifloxacine à 400 mg sont offerts in flacons de PEHD de 100 comprimés.

#### **Composition**

##### Comprimés Mylan-Moxifloxacine à 400 mg

Les comprimés Mylan-Moxifloxacine à 400 mg sont des comprimés pelliculés roses, en forme de capsule biconvexe aux rebords biseautés, portant la gravure « M » sur une face et MMOI » sur l'autre.

Chaque comprimé renferme 400 mg de moxifloxacine sous forme de chlorhydrate de moxifloxacine et les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, copovidone, alcool isopropylique, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. L'enrobage contient : oxyde de fer rouge, lécithine (soja), polyalcool de vinyle, talc, dioxyde de titane et gomme de xanthane.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

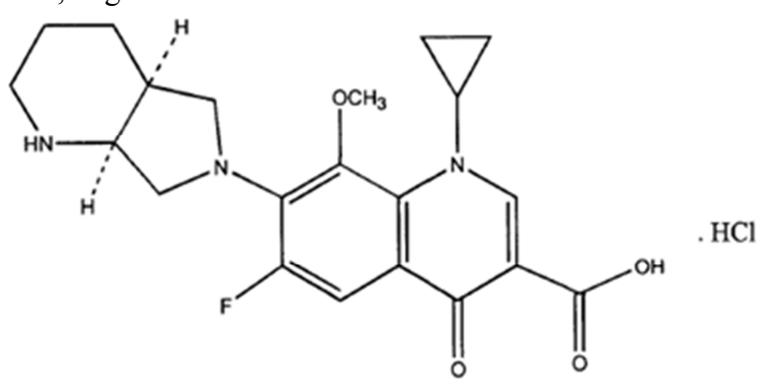
Nom propre : chlorhydrate de moxifloxacin

Nom chimique : chlorhydrate de l'acide cyclopropyl-1-7-[(S,S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl]-6-fluoro-8-méthoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléine-carboxylique

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{21}H_{24}FN_3O_4 \cdot HCl$   
437,93 g/mol

Formule développée :  $C_{21}H_{24}FN_3O_4$  (base)  
401,43 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

#### Aspect physique

Poudre dont la couleur peut varier du jaune pâle au jaune

#### Valeur(s) du pKa

6,19 et 9,28

#### Valeur(s) du pH

3,9 à 4,6

#### Intervalle de fusion

237,7 °C à 246,2 °C

#### Maximum d'absorption dans l'ultraviolet

294,48 nm

#### Pouvoir rotatoire spécifique

-125° à -138°

**Hygroscopicité**

Le chlorhydrate de moxifloxacin est de nature hygroscopique.

**Coefficient de partage**

-1,78

**Chiralité**

Carbones asymétriques : Deux centres chiraux sont présents

**ÉTUDES CLINIQUES****Études de biodisponibilité comparative**

Une étude croisée avec permutation, à répartition aléatoire et à dose unique par voie orale, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été menée en double insu dans le but d'établir la bioéquivalence entre 1 x comprimé Mylan-Moxifloxacin (chlorhydrate de moxifloxacin) à 400 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) et 1 x comprimé Avelox® (chlorhydrate de moxifloxacin) à 400 mg (Bayer Inc.) auprès d'hommes asiatiques adultes (n=20) sains et à jeun.

Les résultats de l'étude de bioéquivalence sont résumés dans le tableau suivant.

**RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE**

Moxifloxacin (1 x 400 mg) De données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> ‡ (unités)	28369,72 29246,48 (27,6)	28795,83 29812,41 (28,9)	98,5	95,93 à 101,18
ASC <sub>I</sub> (unités)	30038,38 30883,421 (26,1)	30536,66 31480,07 (27,.)	98,4	96,11 à 100,68
C <sub>max</sub> (unités)	2068,07 2154,97 (31,7)	2101,78 2161,53 (25,9)	98,4	88,81 à 109,01
T <sub>max</sub> § (h)	1,84 (0,50 à 4,00)	2,33 (1,00 à 4,00)		
T <sub>½</sub> € (h)	12,6 (14,3)	12,0 (15,3)		

\* Comprimés Mylan-Moxifloxacin à 400 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).

† Comprimés Pr AVELOX® à 400 mg (Bayer Inc.) achetés au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

## Sinusite bactérienne aiguë

### *Plan des essais*

**Tableau 12 – Plan des essais de base sur la sinusite bactérienne aiguë**

N° de l'essai et pays	Plan de l'essai	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité	Traitement	N <sup>bre</sup> de patients	Sexe <sup>a</sup>	Âge moyen ± ÉT (années) <sup>a</sup>
0116 Europe et Israël	Répartition aléatoire, double insu, contrôlé par substance active	Réponse clinique 3 jours après le traitement	Moxifloxacine, 400 mg 1 fois/jour, 7 jours	211	F : 114 (54 %) H : 97 (46 %)	39,6 ± 14,5
			Céfuroxime axétil, 250 mg bid, 10 jours	225	F : 126 (56 %) H : 99 (44 %)	39,9 ± 13,9
0125 <sup>b</sup> É.-U.	Essai ouvert non contrôlé	Réponse Clinique globale de 27 à 31 jours après le traitement <sup>c</sup>	Moxifloxacine, 400 mg 1 fois/jour, 7 jours	336	F : 208 (62 %) H : 128 (38 %)	41,0 ± 13,4
0126 Canada, É.-U.	Répartition aléatoire, double insu, contrôlé par substance active	Réponse clinique globale de 27 à 31 jours après le traitement <sup>c</sup>	Moxifloxacine, 400 mg 1 fois/jour, 7 jours	191	F : 126 (66 %) H : 65 (34 %)	42,5 ± 13,8
			Céfuroxime axétil, 250 mg bid, 10 jours	193	F : 134 (69 %) H : 59 (31 %)	42,4 ± 14,8
0161 Europe et Israël (1)	Répartition aléatoire, double insu, contrôlé par substance active	Réponse clinique de 4 à 7 jours après le traitement	Moxifloxacine, 400 mg 1 fois/jour, 10 jours	217	F : 110 (51 %) H : 107 (49 %)	38,6 ± 14,7
			Céfuroxime axétil, 250 mg bid, 10 jours	222	F : 124 (56 %) H : 98 (44 %)	39,3 ± 14,5
100107 É.-U. (2)	Répartition aléatoire, double insu, contrôlé par substance active	Réponse clinique de 7 à 14 jours après le traitement	Moxifloxacine, 400 mg 1 fois/jour, 10 jours	223	F : 139 (62 %) H : 84 (38 %)	40,1 ± 13,9
			Céfuroxime axétil, 250 mg bid, 10 jours	234	F : 140 (60 %) H : 94 (40 %)	39,0 ± 12,7

<sup>a</sup> Les données démographiques portent sur les patients chez qui l'efficacité pouvait être évaluée.

<sup>b</sup> Tous les sujets de cet essai ont subi une ponction de l'antre.

<sup>c</sup> La réponse clinique globale pour les essais 0125 et 0126 comprend les échecs survenus à la fin du traitement qui sont reportés et compris dans les évaluations cliniques faites au moment du suivi (de 27 à 31 jours après le traitement).

Légende : bid = deux fois par jour

## Effacité – Réponse clinique

**Tableau 13 – Taux de réponse clinique – Sujets cliniquement évaluables des essais de base sur la sinusite bactérienne aiguë**

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400 mg 1 fois/jour, 7 jours n/N(%)	Moxifloxacine 400 mg 1 fois/jour, 10 jours n/N(%)	Médicament comparateur n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
0116	204/211 (97 %)	S/O	204/225 (91 %)	1,5 %, 10,6%
0125	270/336 (80 %)	S/O	S/O	76%, 84 % <sup>a</sup>
0126	154/191 (81 %)	S/O	176/193 (91 %)	-17,1 %, -3,8%
0161	S/O	203/217 (94 %)	210/222 (95 %)	-5,5 %, 3,4%
100107	S/O	200/223 (90 %)	209/234 (89 %)	-5,1 %, 6,2%

<sup>a</sup> Pour l'essai 0125, l'intervalle de confiance de 95 % a été déterminé au moyen d'une approximation normale à la distribution binomiale, avec une correction de continuité, contrairement aux intervalles de confiance pour les autres essais, qui ont été déterminés au moyen de coefficients de pondération de Mantel-Haenszel.

## Effacité – Résultats microbiologiques

**Tableau 14 – Taux de réponse bactériologique – Sujets cliniquement et microbiologiquement évaluables des essais de base sur la sinusite bactérienne aiguë**

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400 mg 1 fois/jour, 7 jours n/N (%) <sup>a</sup>	Moxifloxacine 400 mg 1 fois/jour, 10 jours n/N (%) <sup>a</sup>	Médicament comparateur n/N (%) <sup>a</sup>	Intervalle de confiance à 95 %
0116	103/109 (95 %)	S/O	96/115 (84 %)	3.6 %, 19,7%
0125	72/74 (97 %) <sup>b</sup>	S/O	S/O	S/O <sup>c</sup>
0161	S/O	84/86 (98 %)	68/72 (94 %)	-3,2 %, 8,7%

<sup>a</sup> Les prélèvements pour la culture ont été obtenus par aspiration à l'aiguille, à l'aide d'un endoscope et à l'aide d'un écouvillon.

<sup>b</sup> La réponse bactériologique pour l'essai 0125 a été déterminée à la fin du traitement.

<sup>c</sup> Aucune analyse statistique sur la réponse bactériologique n'a été effectuée pour l'essai 0125.

**Tableau 15 – Taux d'élimination des agents pathogènes – Sujets cliniquement et microbiologiquement évaluables des essais de base sur la sinusite bactérienne aiguë**

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400 mg 1 fois/jour, 7 jours n/N(%)	Moxifloxacine 400 mg 1 fois/jour, 10 jours n/N(%)	Médicament comparateur n/N(%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
0116	38/39 (97 %)	S/O	45/48 (94 %)
0125	29/30 (97 %)	S/O	S/O
0161	S/O	36/38 (95 %)	32/32 (100 %)
Données réunies	67/69 (97 %)	36/38 (95 %)	77/80 (96 %)
<i>Haemophilus influenzae</i>			
0116	28/29 (97 %)	S/O	30/35 (86 %)
0125	24/30 (80 %)	S/O	S/O
0161	S/O	17/17 (100 %)	15/16 (94 %)
Données réunies	52/59 (88 %)	17/17 (100 %)	45/51 (88 %)
<i>Moraxella catarrhalis</i>			
0116	14/14 (100 %)	S/O	8/9 (89 %)
0125	15/18 (83 %)	S/O	S/O
0161	S/O	10/10 (100 %)	5/5 (100 %)
Données réunies	29/32 (91 %)	10/10 (100 %)	13/14 (93 %)

## Exacerbations bactériennes aiguës de la bronchite chronique

### *Plan des essais*

**Tableau 16 – Plan des essais de base sur les exacerbations aiguës de la bronchite chronique**

N° de l'essai et pays	Plan de l'essai	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité	Traitement	N <sup>bre</sup> de patients	Sexe <sup>a</sup>	Âge moyen ±ET (années) <sup>a</sup>
0124 Europe <sup>b</sup> (3)	Répartition aléatoire, double insu, contrôlé par substance active	Réponse clinique 7 jours après le traitement	Moxifloxacine, 400mg	322	F: 131 (41 %) H:191 (59%)	60,0 ± 14,0
			Clarithromycine 500 mg bid, 7 jours	327	F : 136 (42 %) H:191 (58%)	60,2 ± 13,5
0127 Canada, É-U. (4)	Répartition aléatoire, double insu, contrôlé par substance active	Réponse clinique globale de 7 à 17 jours après le traitement <sup>c</sup>	Moxifloxacine, 400mg 1 fois/jour, 5 jours	250	F : 115 (46 %) H:135 (56%)	56,8 ± 15,2
			Moxifloxacine, 400mg 1 fois/jour, 10 jours	256	F: 116(45%) H:140 (55%)	56,1 ± 15,6
			Clarithromycine 500 mg bid, 10 jours	251	F : 124 (49 %) H:127 (51%)	55,4 ± 15,9

<sup>a</sup> Les données démographiques portent sur les patients chez qui l'efficacité pouvait être évaluée.

<sup>b</sup> Europe : Autriche, France, Allemagne, Grèce, Espagne, Suisse, Royaume-Uni

<sup>c</sup> La réponse clinique globale pour l'essai 0127 comprend les échecs survenus à la fin du traitement qui sont reportés et compris dans les évaluations cliniques faites au moment du suivi (de 7 à 17 jours après le traitement).

Légende : bid = deux fois par jour

### *Efficacité – Réponse Clinique*

**Tableau 17 – Taux de réponse clinique – Sujets cliniquement évaluable des essais de base sur les EABC**

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400 mg 1fois/jour, 5 jours n/N(%)	Médicament comparateur <sup>a</sup> n/N(%)	Intervalle de confiance de 95%
0124	287/322 (89 %)	289/327 (88 %)	-3,9 %, 5,8 %
0127	222/250 (89 %)	224/251 (89 %)	-6,1 %, 4,2%

<sup>a</sup> Traitement de 10 jours pour l'essai 0127, traitement de 7 jours pour l'essai 0124

### *Efficacité – Résultats microbiologiques*

**Tableau 18 – Taux de réponse bactériologique – Sujets cliniquement et microbiologiquement évaluable des essais de base sur les EABC**

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400 mg 1 fois/jour, 5 jours n/N (%)	Médicament comparateur <sup>a</sup> n/N(%)	Intervalle de confiance À 95 %
0124	89/115 (77 %)	71/114 (62 %)	3,6 %, 26,9 %
0127	127/143 (89 %)	110/129 (85 %)	-3,7 %, 10,5 %

<sup>a</sup> Traitement de 10 jours pour l'essai 0127, traitement de 7 jours pour l'essai 0124

**Tableau 19 – Taux d'élimination des agents pathogènes – Sujets cliniquement et microbiologiquement évaluable des essais de base sur les EABC**

Numéro de l'essai	Moxifloxacine, 400 mg 1 fois/jour, 5 jours n/N (o/o)	Médicament comparateur <sup>a</sup> n/N (%)
<i>Haemophilus influenzae</i>		
0124	40/44 (91 %)	23/43 (53 %)
0127	33/37 (89 %)	31/41 (76 %)
Données réunies	73/81 (90 %)	54/84 (64 %)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>		
0124	5/9 (56%)	4/4 (100 %)
0127	16/16 (100 %)	14/14 (100 %)
Données réunies	21/25 (84 %)	18/18 (100 %)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
0124	32/38 (84 %)	35/36 (97 %)
0127	16/16 (100 %)	21/23 (91 %)
Données réunies	48/54 (89 %)	56/59 (95 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>		
0124	1/1 (100 %)	9/11 (82 %)
0127	15/16 (94 %)	7/8 (88 %)
Données réunies	16/17 (94 %)	16/19 (84 %)
<i>Moraxella catarrhalis</i>		
0124	14/16 (87 %)	23/24 (96 %)
0127	29/34 (85 %)	24/24 (100 %)
Données réunies	43/50 (86 %)	47/48 (98 %)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
0124	S/O	S/O
0127	17/20 (85 %)	10/11 (91 %)
Données réunies	17/20 (85 %)	10/11 (91 %)

<sup>a</sup> Traitement de 10 jours pour l'essai 0127, traitement de 7 jours pour l'essai 0124

## **Pneumonie extrahospitalière – Administration par voie orale**

### *Plan des essais*

**Tableau 20 – Plan des essais de base sur le traitement par voie orale de la pneumonie extrahospitalière**

N° de l'essai et pays	Plan de l'essai	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité	Traitement	N <sup>bre</sup> de patients	Sexe <sup>a</sup>	Âge moyen ± ÉT (années) <sup>a</sup>
0119 Europe <sup>b</sup> , RDM <sup>c</sup> (5)	Répartition aléatoire, double insu, contrôlé par substance active	Réponse clinique de 3 à 5 jours après le traitement	Moxifloxacine, 200 mg 1 fois/jour, 10 jours	180	F : 65 (36 %) H : 115 (64 %)	47,8 ± 20,5
			Moxifloxacine, 400 mg 1 fois/jour, 10 jours	177	F : 71 (40 %) H : 106 (60 %)	48,1 ± 20,8
			Clarithromycine, 500 mg bid, 10 jours	174	F : 63 (36 %) H : 111 (64 %)	46,3 ± 18,7

**Tableau 20 – Plan des essais de base sur le traitement par voie orale de la pneumonie extrahospitalière**

N° de l'essai et pays	Plan de l'essai	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité	Traitement	N <sup>bre</sup> de patients	Sexe <sup>a</sup>	Âge moyen ± ÉT (années) <sup>a</sup>
0129 É.-U. (6)	Essai ouvert non contrôlé	Réponse clinique globale de 14 à 35 jours après le traitement <sup>d</sup>	Moxifloxacine, 400 mg 1 fois/jour, 10 jours	196	F : 83 (42 %) H : 113 (58 %)	48,9 ± 18,5
0130 É.-U. (7)	Répartition aléatoire, double insu, contrôlé par substance active	Réponse clinique globale de 14 à 35 jours après le traitement <sup>d</sup>	Moxifloxacine, 400 mg 1 fois/jour, 10 jours	194	F : 104 (54 %) H : 90 (46 %)	48,4 ± 17,3
			Clarithromycine, 500 mg bid, 10 jours	188	F : 95 (51 %) H : 93 (49 %)	48,5 ± 17,5

<sup>a</sup> Les données démographiques portent sur les patients chez qui l'efficacité pouvait être évaluée.

<sup>b</sup> Europe : Autriche, Allemagne, Grèce, Italie, Norvège, Suède, Suisse, Royaume-Uni

<sup>c</sup> RDM (reste du monde) : Australie, Hong Kong, Indonésie, Israël, Nouvelle-Zélande, Philippines, Afrique du Sud, Taiwan

<sup>d</sup> La réponse clinique globale pour les essais 0129 et 0130 comprend les échecs survenus à la fin du traitement qui sont reportés et compris dans les évaluations cliniques faites au moment du suivi (de 14 à 35 jours après le traitement).

Légende : bid = deux fois par jour

### *Effacité – Réponse clinique*

**Tableau 21 – Taux de réponse clinique – Sujets cliniquement évaluables des essais de base sur la PEH**

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400 mg 1 fois/jour, 10 jours n/N (%)	Médicament comparateur n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
0119	167/177 (94 %)	164/174 (94 %)	-6,7 %, 4,1 %
0129	182/196 (93 %)	S/O	88,1 %, 95,9 %'
0130	184/194 (95 %)	178/188 (95 %)	-3,7 %, 5,3 %

<sup>a</sup> Pour l'essai 0129, l'intervalle de confiance à 95 % a été déterminé au moyen d'une approximation normale à la distribution binomiale, avec une correction de continuité, contrairement aux intervalles de confiance pour les autres essais, qui ont été déterminés au moyen de coefficients de pondération de Mantel-Haenszel.

### *Effacité – Résultats microbiologiques*

**Tableau 22 – Taux de réponse bactériologique – Sujets cliniquement et microbiologiquement évaluables des essais de base sur la PEH**

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400 mg 1 fois/jour, 10 jours n/N (%)	Médicament comparateur n/N (%)	Intervalle de confiance à 95 %
0119	37/47 (79 %)	29/41 (71 %)	-10,2 %, 26,2 %
0129	106/116(91 %)	S/O	84,3 %, 95,6 %'
0130 <sup>b</sup>	107/110 (97 %)	105/109 (96 %)	-4,6 %, 6,5 %

<sup>a</sup> Pour l'essai 0129, l'intervalle de confiance à 95 % a été déterminé au moyen d'une approximation normale à la distribution binomiale, avec une correction de continuité, contrairement aux intervalles de confiance pour les autres essais, qui ont été déterminés au moyen de coefficients de pondération de Mantel-Haenszel.

<sup>b</sup> Pour l'essai 0130, les taux de réponse bactériologique ont été déterminés à la fin du traitement, contrairement à la réponse clinique (fin du traitement ainsi que du suivi).

**Tableau 23 – Taux d'élimination des agents pathogènes – Sujets cliniquement et microbiologiquement évaluables des essais de base sur la PEH**

Numéro de l'essai	Moxifloxacine, 400 mg 1 fois/jour, 10 jours n/N (%)	Médicament comparateur <sup>a</sup> n/N (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
0119 <sup>a</sup>	14/16 (88 %)	12/13 (92 %)
0129	13/14 (93 %)	S/O
0130	17/17 (100 %)	18/19 (95 %)
Données réunies	44/47 (74 %)	30/32 (94 %)
<i>Haemophilus influenza</i>		
0119 <sup>a</sup>	6/8 (75 %)	5/10 (50 %)
0129	11/13 (85 %)	S/O
0130	22/23 (96 %)	14/16 (88 %)
Données réunies	39/44 (87 %)	19/26 (73 %)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
0119 <sup>a</sup>	22/24 (92 %)	30/32 (94 %)
0129	27/29 (93 %)	S/O
0130	23/24 (96 %)	20/20 (100 %)
Données réunies	72/77(94%)	50/52 (96 %)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		
0119 <sup>a</sup>	19/19 (100 %)	21/23 (91 %)
0129	56/63 (89 %)	S/O
0130	42/45 (93 %)	43/44 (98 %)
Données réunies	117/127 (92 %)	64/67 (96 %)
<i>Moraxella catarrhalis</i>		
0119 <sup>a</sup>	1/2 (50 %)	3/3 (100 %)
0129	4/4 (100 %)	S/O
0130	6/7 (86 %)	2/2 (100 %)
Données réunies	11/13 (85 %)	5/5 (100 %)

<sup>a</sup> Les sujets de l'essai 0119 chez qui seule la sérologie pour un agent pathogène de la PEH était positive ne faisaient pas partie de la population cliniquement et microbiologiquement évaluable.

### **Pneumonie extrahospitalière causée par une souche multirésistante de *Streptococcus pneumoniae***

Les souches multirésistantes de *Streptococcus pneumoniae* sont celles qui résistent à au moins deux des antibiotiques suivants : pénicilline (CMI  $\geq$  2  $\mu\text{g/mL}$ ), céphalosporines de 2<sup>e</sup> génération (p. ex. céfuroxime axétil), macrolides, tétracyclines et triméthoprime-sulfaméthoxazole.

**Tableau 24 – Taux de guérison clinique et d'élimination des bactéries chez tous les patients présentant une PEH causée par une souche multirésistante de *S. pneumoniae* traités par la moxifloxacine, en fonction du nombre d'antimicrobiens auxquels l'isolat était résistant – population « per protocole » valide (n = 37)**

Souche multirésistante de <i>S. pneumoniae</i>	Taux de guérison clinique	Taux d'élimination des bactéries
Résistante à 2 antimicrobiens	12/13 (92,3 %)	12/13 (92,3 %)
Résistante à 3 antimicrobiens	10/11 (90,9 %)	10/11 (90,9 %)
Résistante à 4 antimicrobiens	6/6 (100 %)	6/6 (100 %)
Résistante à 5 antimicrobiens	7/7 (100 %)	7/7 (100 %)

**Tableau 25 – Taux de guérison clinique et d'élimination des bactéries chez tous les patients présentant une PEH causée par une souche multirésistante de *S. pneumoniae* traités par la moxifloxacine, en fonction du phénotype de multirésistance – population « per protocole » valide (n = 37)**

Sensibilité de l'isolat au moment du diagnostic	Taux de guérison clinique	Taux d'élimination des bactéries
Résistance à la pénicilline	21/21 (100 %)	21/21 (100 %)
Résistance aux céphalosporines de 2 <sup>e</sup> génération	25/26 (96 %)	25/26 (96 %)
Résistance aux macrolides <sup>a</sup>	22/23 (96 %)	22/23 (96 %)
Résistance au triméthoprim-sulfaméthoxazole	28/30 (93 %)	28/30 (93 %)
Résistance aux tétracyclines	17/18 (94 %)	17/18 (94 %)

<sup>a</sup> Les macrolides évalués étaient l'azithromycine, la clarithromycine et l'érythromycine

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie chez l'animal

On a montré que les quinolones causaient une arthropathie chez les animaux immatures. Au cours d'études sur des chiots, l'administration quotidienne par voie orale de 30 mg/kg ou plus de moxifloxacine, le principe actif de MYLAN-MOXIFLOXACIN (environ 1,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain d'après l'exposition systémique), pendant 28 jours a entraîné une arthropathie. Aucun signe d'arthropathie n'a été observé chez des singes et des rats matures ayant reçu des doses par voie orale de jusqu'à 135 et 500 mg/kg, respectivement.

Contrairement à d'autres médicaments de la classe des quinolones, la moxifloxacine n'a pas causé de cristallurie au cours d'études sur l'administration de moxifloxacine à des rats et à des singes pendant 6 mois.

Aucun effet toxique sur l'œil n'a été observé au cours d'études sur l'administration de moxifloxacine par voie orale à des rats et à des singes pendant 6 mois. Chez des beagles, des altérations de l'électrorétinographie (ERG) ont été observées au cours d'une étude de deux semaines portant sur des doses de 60 et 90 mg/kg administrées par voie orale. Des modifications histopathologiques ont été observées dans la rétine d'un des quatre chiens recevant 90 mg/kg, dose qui a entraîné la mort de certains animaux au cours de cette étude.

On a signalé que certaines quinolones avaient une activité convulsivante qui est exacerbée par la prise concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'administration par voie orale de 300 mg/kg de moxifloxacine n'a pas accru la toxicité aiguë ni le risque de toxicité pour le SNC (p. ex. crises épileptiques) chez des souris recevant aussi un AINS, comme le diclofénac, l'ibuprofène ou le fenbufène.

Au cours d'expériences sur le chien, à des concentrations plasmatiques environ cinq fois supérieures à la concentration thérapeutique chez l'humain, la moxifloxacine a allongé l'espace Q-T. Des études électrophysiologiques *in vitro* semblent indiquer qu'une inhibition de la composante d'activation rapide du courant potassique redresseur retardé ( $I_{Kr}$ ) est un mécanisme sous-jacent. Chez des chiens, l'association d'une perfusion de sotalol, un antiarythmique de

classe III, et de moxifloxacine a produit un allongement plus marqué de l'espace Q-Tc que la moxifloxacine administrée seule à la même dose (30 mg/kg).

Une élévation des concentrations hépatiques de transaminases est survenue chez des rats, des singes et des chiens. Une nécrose de cellules isolées du foie a été observée chez des rats recevant 500 mg/kg/jour et chez des singes recevant 250 mg/kg/jour.

## **Pharmacologie chez l'être humain**

### ***Pharmacocinétique***

La pharmacocinétique est linéaire après la prise de 50 à 800 mg (une seule dose) et de jusqu'à 600 mg (par voie orale une fois par jour pendant 10 jours).

Les  $C_{max}$  et ASC moyennes ( $\pm$  ÉT) produites à l'état d'équilibre par un comprimé à 400 mg par jour sont respectivement de  $4,5 \pm 0,53$  g/L et  $48 \pm 2,7$  mg\*h/L. La  $C_{max}$  est obtenue de 1 à 3 heures après la prise par voie orale. La concentration minimale moyenne ( $\pm$  ÉT) est de  $0,95 \pm 0,10$  mg/L. Les  $C_{max}$  et ASC moyennes ( $\pm$  ÉT) produites à l'état d'équilibre par l'administration d'une perfusion de 60 minutes de 400 mg de moxifloxacine une fois par jour à de jeunes hommes en bonne santé sont respectivement de  $4,2 \pm 0,8$  g/L et  $38 \pm 4,7$  mg\*h/L. La  $C_{max}$  est obtenue à la fin d'une perfusion de 60 minutes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les concentrations plasmatiques augmentent de façon proportionnelle à la dose jusqu'à la plus forte dose étudiée (dose unique de 1200 mg administrée par voie orale). Le chlorhydrate de moxifloxacine est éliminé du plasma selon un processus du premier ordre. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne ( $\pm$  ÉT) est de  $12 \pm 1,3$  heures; l'état d'équilibre est atteint après la prise d'un comprimé à 400 mg par jour pendant au moins trois jours. La Figure 1 présente l'évolution des concentrations plasmatiques de chlorhydrate de moxifloxacine en fonction du temps après son administration, à l'état d'équilibre, par voie orale et par voie intraveineuse, et le Tableau 10 présente les paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de moxifloxacine (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### ***Absorption et biodisponibilité***

Pris par voie orale sous forme de comprimé, le chlorhydrate de moxifloxacine est bien absorbé dans le tube digestif. La biodisponibilité absolue de la moxifloxacine est d'environ 90 pour 100. La prise d'un repas riche en graisses (soit 500 calories provenant de matières grasses) ne modifie pas l'absorption du chlorhydrate de moxifloxacine.

La consommation d'une tasse de yogourt ne modifie pas de façon significative l'importance ni la vitesse de l'absorption générale (ASC) de la moxifloxacine.

### ***Distribution***

Le taux de liaison de la moxifloxacine aux protéines sériques est d'environ 50 %, indépendamment de la concentration du médicament. Le volume de distribution de la moxifloxacine est d'entre 1,7 et 2,7 L/kg. La moxifloxacine diffuse dans l'ensemble de

l'organisme et les concentrations tissulaires sont souvent supérieures aux concentrations plasmatiques. La moxifloxacin e a été retrouvée dans la salive, les sécrétions nasales et bronchiques, la muqueuse des sinus et les tissus et liquides abdominaux après l'administration de 400 mg par voie orale ou intraveineuse. Les concentrations de moxifloxacin e dans divers tissus et liquides après l'administration d'une dose de 400 mg par voie orale ou i.v. sont résumées au Tableau 11 (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). La vitesse d'élimination de la moxifloxacin e des tissus correspond généralement à la vitesse d'élimination du plasma.

### ***Métabolisme***

La moxifloxacin e est métabolisée par glucuroconjugaison et sulfoconjugaison. Le système du cytochrome P<sub>450</sub> n'intervient pas dans le métabolisme de la moxifloxacin e et n'est pas modifié par la moxifloxacin e. Le sulfoconjugué (M1) représente environ 38 % de la dose et est surtout éliminé dans les fèces. Environ 14 % d'une dose administrée par voie orale est convertie en un glucuroconjugué (M2), qui n'est éliminée que dans l'urine. Les concentrations plasmatiques maximales de M2 sont d'environ 40 % de celles du médicament mère, tandis que les concentrations plasmatiques de M1 sont en général inférieures à 10 % de celles de la moxifloxacin e. Le sulfoconjugué (M1) et le glucuroconjugué (M2) sont dépourvus d'activité microbiologique.

### ***Élimination***

Environ 45 % d'une dose de moxifloxacin e administrée par voie orale est éliminée sous forme inchangée (~20 % dans l'urine et ~25 % dans les fèces). Au total, 96 % ± 4 % d'une dose administrée par voie orale est éliminée soit sous forme inchangée, soit sous forme de métabolites connus. Les clairances apparentes corporelle totale et rénale moyennes (± ÉT) sont respectivement de 12 ± 2,0 L/h et de 2,6 ± 0,5 L/h.

### ***Populations particulières***

#### **Enfants (< 18 ans)**

La pharmacocinétique de la moxifloxacin e n'a pas été établie chez les enfants.

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

L'administration par voie orale de 400 mg de moxifloxacin e pendant 10 jours à 16 volontaires âgés (8 hommes et 8 femmes) et à 16 volontaires jeunes (8 hommes et 8 femmes) en bonne santé n'a pas produit de modifications liées à l'âge de la pharmacocinétique de la moxifloxacin e. Seize volontaires en bonne santé de sexe masculin (8 jeunes et 8 âgés) ont reçu 200 mg de moxifloxacin e par voie orale une seule fois. L'importance de l'exposition systémique (ASC et C<sub>max</sub>) n'a pas été statistiquement différente chez les hommes âgés par rapport aux hommes plus jeunes et la demi-vie d'élimination n'a pas été modifiée. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie en fonction de l'âge.

Au cours d'études de phase I, la pharmacocinétique de la moxifloxacin e après une perfusion de 400 mg a été semblable chez des patients âgés et chez des patients jeunes.

## Sexe

Après l'administration par voie orale de 400 mg de moxifloxacine par jour pendant 10 jours à 23 hommes en bonne santé (âgés de 19 à 75 ans) et 24 femmes en bonne santé (âgées de 19 à 70 ans), l'ASC et la  $C_{max}$  moyennes ont respectivement été 8 et 16 % plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Il n'y a pas de différences significatives entre les hommes et les femmes quant à la pharmacocinétique de la moxifloxacine si on tient compte des différences de poids corporel.

Au cours d'une étude, 9 jeunes femmes et 9 jeunes hommes ont reçu 400 mg de moxifloxacine une seule fois. On a comparé la pharmacocinétique de la moxifloxacine et constaté qu'il n'y avait pas de différences liées au sexe quant à l'ASC et à la  $C_{max}$ . La posologie est donc la même chez les hommes et chez les femmes.

## Race

Les paramètres pharmacocinétiques de la moxifloxacine à l'état d'équilibre chez des hommes japonais ont été semblables à ceux obtenus chez des Blancs, la  $C_{max}$  moyenne ayant été de 4,1 mg/L, l'ASC<sub>24</sub>, de 47 mg\*h/mL et la demi-vie d'élimination, de 14 heures après l'administration de 400 mg par jour par voie orale.

## Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques de la moxifloxacine ne sont pas modifiés de façon significative par une insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Selon les données pharmacocinétiques, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les insuffisants rénaux, y compris ceux qui sont en hémodialyse (HD) ou en dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

Au cours d'une étude, la moxifloxacine a été administrée par voie orale une seule fois à 24 patients dont la fonction rénale était normale ou qui présentaient une insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) moyennes de moxifloxacine ont été réduites de 22 % chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ( $Cl_{cr} \geq 30$  et  $\leq 60$  mL/min) et de 21 % chez ceux présentant une insuffisance rénale grave ( $Cl_{cr} < 30$  mL/min). L'exposition systémique moyenne (ASC) chez ces patients a été 13 % plus élevée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave, l'ASC moyenne du sulfoconjugué (M1) a été 1,7 fois plus élevée (maximum de 2,8 fois plus élevée) et l'ASC et la  $C_{max}$  moyennes du glucuroconjugué (M2) ont respectivement été 2,8 fois plus élevées (maximum de 4,8 fois plus élevées) et 1,4 fois plus élevées (maximum de 2,5 fois plus élevées). Les sulfo- et glucuroconjugués sont dépourvus d'activité microbiologique et les conséquences cliniques de la hausse de l'exposition à ces métabolites chez les insuffisants rénaux n'ont pas été étudiées.

La pharmacocinétique d'une seule dose et de doses multiples de moxifloxacine a été étudiée chez des patients dont la  $Cl_{cr}$  était  $< 20$  mL/min et qui étaient soit en hémodialyse, soit en dialyse péritonéale continue ambulatoire (8 en HD, 8 en DPCA). Les paramètres pharmacocinétiques ont été comparés à ceux obtenus dans le passé chez des volontaires en bonne santé ( $Cl_{cr} > 90$

mL/min; administration d'une seule dose de 400 mg de moxifloxacine par voie orale). Après l'administration d'une seule dose de 400 mg de moxifloxacine par voie orale, l'ASC de la moxifloxacine chez ces patients en HD ou en DPCA n'était pas significativement différente de l'ASC généralement observée chez des volontaires en bonne santé. Comparativement à des sujets en bonne santé, la  $C_{max}$  de la moxifloxacine a été réduite d'environ 45 % chez les patients en HD et 33 % chez les patients en DPCA. L'exposition (ASC) au sulfoconjugué (M1) a été de 1,4 à 1,5 fois plus élevée chez ces patients. L'ASC moyenne du glucuroconjugué (M2) a été d'entre 7,3 et 13,2 fois plus élevée et la  $C_{max}$  moyenne du glucuroconjugué (M2) a été d'entre 2,5 et 3 fois plus élevée que chez des sujets en bonne santé. Les sulfo- et glucuroconjugués de la moxifloxacine sont dépourvus d'activité microbiologique et les conséquences cliniques de la hausse de l'exposition à ces métabolites chez les insuffisants rénaux, y compris ceux qui sont en HD ou en DPCA, n'ont pas été étudiées.

L'administration par voie orale de 400 mg de moxifloxacine une fois par jour pendant 7 jours à des patients en HD ou en DPCA a produit une exposition systémique moyenne (ASC<sub>ÉÉ</sub>) à la moxifloxacine semblable à celle qui est généralement observée chez des volontaires en bonne santé. La  $C_{max}$  à l'état d'équilibre a été environ 28 % plus faible chez les patients en HD mais a été comparable chez les patients en DPCA et les volontaires en bonne santé. La moxifloxacine et le glucuroconjugué (M2) ont été retirés de l'organisme par l'HD (environ 9 % et 4 %, respectivement) et par la DPCA (environ 3 % et 2 %, respectivement). L'exposition systémique (ASC) au M2 a été égale ou supérieure à l'exposition à la moxifloxacine chez les sujets en HD ou en DPCA après l'administration d'une seule dose et à l'état d'équilibre (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Insuffisance hépatique**

Au cours d'études sur l'administration d'un seul comprimé à 400 mg à 6 patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et à 10 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l'exposition systémique moyenne à la moxifloxacine (ASC) a été de 78 et 102 %, respectivement, de celle des 18 témoins en bonne santé. La concentration maximale ( $C_{max}$ ) moyenne a été de 79 et 84 %, respectivement, de celle des témoins.

L'ASC moyenne du sulfoconjugué de la moxifloxacine (M1) a été 3,9 fois plus élevée (maximum de 5,9 fois plus élevée) en présence d'une insuffisance hépatique légère et 5,7 fois plus élevée (maximum de 8,0 fois plus élevée) en présence d'une insuffisance hépatique modérée. La  $C_{max}$  moyenne de M1 a été environ 3 fois plus élevée dans les deux groupes (maximum de 4,7 et 3,9 fois plus élevée, respectivement). L'ASC moyenne du glucuroconjugué de la moxifloxacine (M2) a été 1,5 fois plus élevée (maximum de 2,5 fois plus élevée) dans les deux groupes. La  $C_{max}$  moyenne de M2 a été environ 1,6 et 1,3 fois plus élevée (maximum de 2,7 et 2,1 fois plus élevée), respectivement. Les conséquences cliniques de la hausse de l'exposition au sulfoconjugué et au glucuroconjugué n'ont pas été étudiées. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). Comme les données cliniques sont limitées, la moxifloxacine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### *Allongement de l'espace Q-T*

L'effet de la moxifloxacine sur l'espace Q-T a été étudié à fond dans des modèles précliniques, chez des volontaires en bonne santé et chez des patients. Les données obtenues sont résumées ci-dessous. Le programme de pharmacologie clinique comportait des études avec permutation sur l'administration de doses uniques et multiples à des volontaires des deux sexes en bonne santé âgés entre 18 et 75 ans. Les sujets ont reçu 400 mg de moxifloxacine par voie orale et par voie intraveineuse. Les données sur les patients viennent des études cliniques de phase III sur l'administration de 400 mg de moxifloxacine par voie orale et par voie intraveineuse. Dans tous les cas, les données sur l'espace Q-T présentées sont corrigées en fonction de la fréquence cardiaque (Q-Tc) au moyen de la correction de Bazett. L'espace Q-Tc initial mesuré le premier jour du traitement avant l'administration de la moxifloxacine a servi dans tous les cas au calcul de la modification relative de l'espace Q-Tc. L'espace Q-Tc a été mesuré à la  $C_{max}$ , soit à la fin de la perfusion et deux heures après la prise du comprimé.

Au cours d'études sur la pharmacologie clinique d'une dose unique de 400 mg de moxifloxacine administrée par voie orale (n = 112 sujets), l'allongement moyen de l'espace Q-Tc, au délai d'obtention prévu des concentrations plasmatiques maximales après l'administration par voie orale d'un seul comprimé à 400 mg de moxifloxacine, a été de  $7 \pm 23$  ms ( $1,8 \pm 5,6$  %). Au cours d'une étude sur la pharmacologie clinique de multiples doses de 400 mg de moxifloxacine administrées par voie orale (n = 47), l'allongement moyen de l'espace Q-Tc à l'état d'équilibre (mesuré le 10<sup>e</sup> jour) a été de 12,3 ms. L'allongement de l'espace Q-Tc a été supérieur à 450 ms chez quatre hommes et supérieur à 60 ms chez un homme.

Au cours d'études sur la pharmacologie clinique d'une dose unique de 400 mg de moxifloxacine administrée par voie intraveineuse (n = 29), l'allongement moyen de l'espace Q-Tc à la fin de la perfusion d'une heure a été de  $20,6 \pm 23$  ms ( $5,5 \pm 5,9$  %). Au cours d'une étude sur la pharmacologie clinique de multiples doses de 400 mg de moxifloxacine administrées par voie intraveineuse (n = 7), l'allongement moyen de l'espace Q-Tc à l'état d'équilibre (mesuré le 10<sup>e</sup> jour) a été de 12,6 ms. L'allongement de l'espace Q-Tc a été supérieur à 450 ms chez quatre hommes et supérieur à 60 ms chez deux patients.

Au cours d'essais cliniques de phase III menés auprès de 787 patients chez qui on avait effectué un ECG au départ et à la fin de l'essai, l'allongement moyen de l'espace Q-Tc ( $\pm$  ÉT), au moment prévu de l'obtention des concentrations maximales après l'administration par voie orale de 400 mg de moxifloxacine, a été de  $6 \pm 26$  ms. Au cours d'essais cliniques de phase III menés auprès de patients chez qui on avait effectué un ECG au départ et à la fin de l'essai, l'allongement moyen de l'espace Q-Tc ( $\pm$  ÉT) après une perfusion intraveineuse d'une heure de 400 mg de moxifloxacine a été de  $9 \pm 24$  ms (1<sup>er</sup> jour; n = 176) et de  $3 \pm 29$  ms (3<sup>e</sup> jour; n = 290). Une analyse des données des deux études de phase III obtenues à divers moments après la perfusion de moxifloxacine a permis de faire les constatations suivantes. De 0 à 3 heures après une perfusion de 60 minutes de 400 mg de moxifloxacine (n = 86) le premier jour du traitement, l'allongement moyen de l'espace Q-Tc ( $\pm$  ÉT) a été de  $14 \pm 26$  ms. Toutefois, le premier jour du traitement, de 0 à 4 heures après une perfusion de 60 minutes de 400 mg de moxifloxacine (n = 176), l'allongement moyen de l'espace Q-Tc ( $\pm$  ÉT) a été de  $9 \pm 24$  ms. De 1 à 3 heures après une perfusion de 60 minutes de 400 mg de moxifloxacine (n = 90), l'allongement moyen de l'espace Q-Tc ( $\pm$  ÉT) a été de  $5 \pm 20$  ms. Les valeurs correspondantes après 3 jours d'une

perfusion quotidienne de 60 minutes de 400 mg de moxifloxacine ont été de  $7 \pm 30$  ms (0 à 3 heures; n = 71), de  $3 \pm 29$  ms (de 0 à 4 heures; n = 290) et de  $0 \pm 26$  ms (de 1 à 4 heures; n = 83) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## MICROBIOLOGIE

*In vitro*, le chlorhydrate de moxifloxacine agit sur une vaste gamme de microorganismes aérobies et anaérobies Gram positif et Gram négatif, ainsi que de microorganismes intracellulaires. L'action bactéricide de la moxifloxacine résulte d'une inhibition des topoisomérases II (ADN gyrase) et IV, qui sont toutes deux nécessaires à la réplication, à la transcription, à la réparation et à la recombinaison de l'ADN. La présence du gros substituant de la bicycloamine en position C-7 prévient l'efflux actif, mécanisme possible de la résistance aux fluoroquinolones.

Le mécanisme d'action des fluoroquinolones, y compris de la moxifloxacine, est différent de celui des macrolides, des bêta-lactamines, des aminosides et des tétracyclines. Par conséquent, les microorganismes qui résistent aux médicaments de ces classes peuvent être sensibles à la moxifloxacine. Il ne semble pas y avoir de résistance croisée entre la moxifloxacine et les antibiotiques des autres classes. Inversement, les microorganismes résistants aux fluoroquinolones peuvent être sensibles aux antimicrobiens des autres classes.

*In vitro*, la résistance à la moxifloxacine se développe lentement par l'entremise de mutations en plusieurs étapes. La fréquence générale de la résistance à la moxifloxacine *in vitro* est d'entre  $1,8 \times 10^{-9}$  et  $< 1 \times 10^{-11}$  dans une souche de *Staphylococcus aureus* et une souche de *Streptococcus pneumoniae*.

Bien qu'une résistance croisée ait été observée entre la moxifloxacine et d'autres fluoroquinolones pour les bactéries Gram négatif, les bactéries Gram positif qui résistent à d'autres fluoroquinolones peuvent être sensibles à la moxifloxacine. Inversement, les bactéries Gram positif qui sont résistantes à la moxifloxacine peuvent être sensibles à d'autres fluoroquinolones.

On a démontré que la moxifloxacine était active *in vitro* contre la plupart des souches des microorganismes ci-dessous et en présence des infections cliniques décrites à la rubrique **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**. Le Tableau 26 présente l'activité *in vitro* de la moxifloxacine contre des isolats cliniques.

**Tableau 26 – Activité *in vitro* de la moxifloxacine contre des isolats cliniques**

Espèce	N <sup>bre</sup> d'isolats	CMI (mg/L)		
		CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	Écart
<b>MICROORGANISMES GRAM POSITIF</b>				
<i>Enterococcus faecalis</i> <sup>a,b</sup>	16	0,25	2	0,26-16
<i>Streptococcus anginosus</i> <sup>a</sup>	40	0,125	0,25	0,06-0,25
<i>Staphylococcus aureus</i>	115	0,06	0,125	0,03-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	77	0,125	0,25	0,06-0,5
Sensible à la pénicilline	5324		0,25	0,06-1
Sensibilité intermédiaire à la pénicilline	964		0,25	0,06-1
Résistant à la pénicilline	348		0,25	0,06-0,25

**Tableau 26 – Activité *in vitro* de la moxifloxacine contre des isolats cliniques**

Espèce	N <sup>bre</sup> d'isolats	CMI (mg/L)		
		CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	Écart
<b>MICROORGANISMES GRAM POSITIF</b>				
(CMI de la pénicilline ≥ 2 µg/mL)				
<b>MICROORGANISMES GRAM NÉGATIF</b>				
<i>Bacteroides fragilis</i> <sup>a</sup>	71	0,5	1	0,03-8
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <sup>a</sup>	52	1	2	0,125-16
<i>Clostridium perfringens</i> <sup>a</sup>	10	0,5	0,5	0,25-0,5
<i>Escherichia coli</i> <sup>a</sup>	182	0,125	0,25	0,008-16
<i>Haemophilus influenzae</i>	120	0,03	0,06	0,008-0,25
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	39	0,06	0,5	0,015-8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48	0,125	0,5	0,06-4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	86	0,06	0,125	0,03-0,25
<i>Proteus mirabilis</i> <sup>a</sup>	10	0,25	0,5	0,25-0,5
<b>AUTRES MICROORGANISMES</b>				
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	19		1	0,06-1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	131		0,06	0,06-0,12

a. selon les essais cliniques seulement

b. (souches sensibles à la vancomycine seulement; de nombreuses souches ne sont que modérément sensibles)

*In vitro*, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la moxifloxacine sont de 2 mg/L ou moins contre la plupart (≥ 90 %) des souches de microorganismes présentées dans le Tableau 27. Toutefois, l'innocuité et l'efficacité de la moxifloxacine pour le traitement des infections cliniques causées par ces microorganismes n'ont pas été démontrées au cours d'essais cliniques convenables et strictement contrôlés.

Les données *in vitro* qui suivent sont disponibles et présentées au Tableau 27, **mais leur pertinence clinique demeure inconnue.**

**Tableau 27 – Activité *in vitro* de la moxifloxacine dont la portée clinique est inconnue**

Espèce	N <sup>bre</sup> d'isolats	CMI (mg/L)		
		CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	Écart
<i>Bacteroides fragilis</i> <sup>a</sup>	310		2	0,25-4
<i>Clostridium perfringens</i> <sup>a</sup>	88		0,5	0,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	92		0,5	0,06-0,5
<i>Enterococcus faecalis</i> <sup>a</sup>	1019		16	0,5-16
<i>Enterococcus faecium</i>	925		16	0,12->32
Espèce <i>Enterococcus</i>	2562		16	0,25->32
<i>Escherichia coli</i> <sup>a</sup>	276		0,06	0,008-4
Espèce <i>Fusobacterium</i>	160		1	0,25-8
<i>Haemophilus influenzae</i>				
Producteur de bêta-lactamase	477		0,06	0,016-0,06
Non producteur de bêta-lactamase	999		0,06	0,016-0,06
<i>Legionella pneumophila</i>	67	0,015-0,03	0,015-0,125	0,03-0,125
Espèce <i>Legionella</i>	149		0,125	0,015-0,25
<i>Listeria monocytogenes</i>	80	0,25	0,5	0,06-0,5
<i>Morganella morganii</i>	92	0,06-0,25	0,13-0,16	0,03-8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1203		0,06	0,03-0,125
Producteur de bêta-lactamase	712		0,06	0,03-0,125
Non producteur de bêta lactamase	83		0,06	0,03-0,12
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	276		0,5	0,25-0,5

**Tableau 27 – Activité *in vitro* de la moxifloxacine dont la portée clinique est inconnue**

Espèce	N <sup>bre</sup> d'isolats	CMI (mg/L)		
		CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	Écart
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	68	0,008-0,016	0,015-0,03	0,004-0,12
Espèce <i>Peptostreptococcus</i>	125		0,25	0,25-1
Espèce <i>Prevotella</i>	176		0,5	0,125-4
<i>Proteus mirabilis</i> <sup>a</sup>	236		0,25	0,25-4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	371		8	8->32
<i>Staphylococcus aureus</i>				
Sensible à la méthicilline	526		0,12	0,06-2
Résistant à la méthicilline	309		4	2-8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	233		0,12	0,1-2
Groupe <i>Streptococcus viridans</i>	334		0,25	0,25-0,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	191		0,5	0,25-0,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1607		0,25	0,1-0,25

<sup>a</sup> données non issues des essais cliniques

## Épreuves de sensibilité

### Méthodes de dilution

Des méthodes quantitatives servent à déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antimicrobiens. Ces CMI permettent d'évaluer la sensibilité des bactéries à ces antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées par des méthodes standardisées fondées sur une méthode de dilution en bouillon ou en gélose comme la méthode *CLSI Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, ou sur une méthode équivalente, et les épreuves doivent être effectuées à partir d'inoculum dont les concentrations sont standardisées et de concentrations standardisées de poudre de moxifloxacine. Les CMI doivent être interprétées selon les critères qui figurent au Tableau 28.

**Tableau 28 – Interprétation des CMI**

CMI (mg/L)	Interprétation
<b>Épreuves portant sur les entérobactéries et les staphylocoques</b>	
≤ 2,0	Sensible (S)
4,0	Sensibilité intermédiaire (I)
≥ 8,0	Résistant (R)
<b>Épreuves portant sur <i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Haemophilus parainfluenzae</i><sup>a</sup></b>	
≤ 1,0	Sensible (S)
<b>Épreuves portant sur les espèces des genres <i>Streptococcus</i> (dont <i>Streptococcus pneumoniae</i>)<sup>b</sup> et <i>Enterococcus</i></b>	
≤ 1,0	Sensible (S)
2,0	Sensibilité intermédiaire (I)
≥ 4,0	Résistant (R)

a Norme valable seulement pour les épreuves de sensibilité portant sur *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus parainfluenzae* effectuées selon la méthode de microdilution à l'aide d'un milieu HTM (*Haemophilus Test Medium*) incubé à l'air ambiant à 35 ± 2 °C pendant 20 à 24 heures (12).

b Norme valable seulement pour les épreuves de sensibilité effectuées selon la méthode de microdilution à l'aide d'un bouillon de Mueller-Hinton dont la concentration en cations est ajustée, enrichi de 2 à 5 % (v/v) de sang lysé de cheval et incubé à l'air ambiant à 35 ± 2 °C pendant 20 à 24 heures (12).

Faute de données sur des souches résistantes d'entérobactéries, d'espèces du genre *Staphylococcus*, de *Haemophilus influenzae* et de *Haemophilus parainfluenzae*, il est actuellement impossible de définir les CMI correspondant à une sensibilité intermédiaire ou à

une résistance. Toute souche ne semblant pas sensible doit être envoyée à un laboratoire de référence pour y être analysée.

Pour les espèces des genres *Streptococcus* (dont *Streptococcus pneumoniae*) et *Enterococcus*, si l'agent pathogène est « sensible », il sera probablement inhibé par les concentrations du composé pouvant habituellement être atteintes dans le sang. Si la sensibilité de l'agent pathogène est « intermédiaire », le résultat doit être considéré 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. Une sensibilité intermédiaire indique que l'antimicrobien pourrait être utile contre les infections touchant les sites où il atteint des concentrations élevées ou quand de fortes doses peuvent être administrées. Cette catégorie constitue aussi une zone tampon qui empêche que des facteurs techniques mineurs non régulés causent des erreurs d'interprétation majeures. Si l'agent pathogène est « résistant », il ne sera probablement pas inhibé par les concentrations du composé pouvant habituellement être atteintes dans le sang et un autre médicament doit être choisi.

Il faut utiliser des microorganismes de laboratoire témoins pour réguler les aspects techniques des épreuves de sensibilité standardisées. Avec de la poudre de moxifloxacin standard, on devrait obtenir les CMI qui figurent dans le Tableau 29.

**Tableau 29 – Limites acceptables pour les souches utilisées pour contrôler l'exactitude des CMI (mg/L) dans le cadre des épreuves de sensibilité à la moxifloxacin**

Microorganisme	CMI (mg/L)
<i>Escherichia coli</i> ATCC <sup>a</sup> 25922	0,008-0,06
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,06-0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,015-0,06
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247 <sup>b</sup>	0,008-0,03
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 <sup>c</sup>	0,06-0,5

a ATCC est une marque déposée de l'*American Type Culture Collection*.

b Pour le contrôle de la qualité, l'écart n'est valable que pour la souche ATCC 49247 de *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*) (12).

c Pour le contrôle de la qualité, l'écart n'est valable que pour la souche ATCC 49619 de *S. pneumoniae* et que si l'épreuve est effectuée selon la méthode de microdilution à l'aide d'un bouillon de Mueller-Hinton dont la concentration en cations est ajustée et enrichi de 2 à 5 % (v/v) de sang lysé de cheval (12).

### **Méthodes de diffusion**

Les méthodes quantitatives exigeant la mesure du diamètre des zones donnent aussi des résultats reproductibles permettant d'évaluer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Pour une des méthodes de diffusion standardisées (*CLSI Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing*), on doit utiliser des inoculum dont les concentrations sont standardisées. Selon cette méthode, la sensibilité des microorganismes à la moxifloxacin est déterminée à l'aide de disques de papier renfermant 5 µg de moxifloxacin.

Les résultats obtenus par le laboratoire pour l'épreuve de sensibilité standard effectuée avec un disque renfermant 5 µg de moxifloxacin doivent être interprétés selon les critères qui figurent au Tableau 30.

**Tableau 30 – Interprétation des diamètres de zones**

Diamètre de la zone (mm)	Interprétation
<b>Épreuves portant sur les entérobactéries et les staphylocoques</b>	
≥ 19	Sensible (S)
16-18	Sensibilité intermédiaire (I)
≤ 15	Résistant (R)
<b>Épreuves portant sur <i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Haemophilus parainfluenzae</i><sup>a</sup></b>	
≥ 18	Sensible (S)
<b>Épreuves portant sur les espèces des genres <i>Streptococcus</i> (dont <i>Streptococcus pneumoniae</i>)<sup>b</sup> et <i>Enterococcus</i></b>	
≥ 18	Sensible (S)
15-17	Sensibilité intermédiaire (I)
≤ 14	Résistant (R)

a Norme valable seulement pour les épreuves de diffusion sur disque portant sur *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus parainfluenzae* effectuées à l'aide d'un milieu HTM (*Haemophilus Test Medium*) incubé dans du CO<sub>2</sub> à 5 % à 35 ± 2 °C pendant 16 à 18 heures (12).

b Norme valable seulement pour les épreuves de diffusion sur disque effectuées à l'aide d'une gélose de Mueller-Hinton enrichie de 5 % (v/v) de sang de mouton incubé dans du CO<sub>2</sub> à 5 % à 35 ± 2 °C pendant 20 à 24 heures (12).

Faute de données sur des souches résistantes d'entérobactéries, d'espèces du genre *Staphylococcus*, de *Haemophilus influenzae* et de *Haemophilus parainfluenzae*, il est actuellement impossible de définir les CMI correspondant à une sensibilité intermédiaire ou à une résistance. Toute souche ne semblant pas sensible doit être envoyée à un laboratoire de référence pour y être analysée.

Pour *Streptococcus pneumoniae*, les résultats doivent être interprétés comme ceux obtenus par les méthodes de dilution. Il doit y avoir une corrélation entre le diamètre obtenu par la méthode des disques et la CMI de la moxifloxacine.

Comme les méthodes de dilution standardisées, les méthodes de diffusion supposent l'utilisation de microorganismes de laboratoire témoins pour réguler les aspects techniques des épreuves de sensibilité. La diffusion en gélose faite avec le disque renfermant 5 µg de moxifloxacine devrait donner les diamètres de zones qui figurent dans le Tableau 31.

**Tableau 31 - Limites acceptables pour les souches utilisées pour contrôler l'exactitude des épreuves de diffusion effectuées avec un disque renfermant 5 µg de moxifloxacine**

Microorganisme	Diamètre de la zone (mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC <sup>a</sup> 25922	28-35
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	28-35
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247 <sup>b</sup>	31-39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 <sup>c</sup>	25-31

a ATCC est une marque déposée de l'*American Type Culture Collection*.

b Pour le contrôle de la qualité, l'écart n'est valable que pour la souche ATCC 49247 de *H. influenzae* et que si l'épreuve est effectuée dans un milieu HTM (*Haemophilus Test Medium*) incubé dans du CO<sub>2</sub> à 5 % à 35 ± 2 °C pendant 16 à 18 heures (12).

c Pour le contrôle de la qualité, l'écart n'est valable que pour la souche ATCC 49619 de *S. pneumoniae* et que si l'épreuve est effectuée selon la méthode de diffusion en gélose par la méthode des disques à l'aide d'une gélose de Mueller-Hinton enrichie de 5 % (v/v) de sang de mouton défibriné incubé dans du CO<sub>2</sub> à 5 % à 35 ± 2 °C pendant 20 à 24 heures.

## ***Bactéries anaérobies***

Pour les bactéries anaérobies, la sensibilité à la moxifloxacine, exprimée sous forme de CMI, peut être déterminée au moyen de méthodes standardisées (13) comme les méthodes de dilution en gélose de référence<sup>a</sup>. Les CMI obtenues doivent être interprétées selon les critères figurant au Tableau 32.

**Tableau 32 – Interprétation des CMI des bactéries anaérobies<sup>a</sup>**

CMI (mg/L)	Interprétation
≤ 2,0	Sensible (S)
4,0	Sensibilité intermédiaire (I)
≥ 8,0	Résistant (R)

a Norme valable pour les épreuves de sensibilité effectuées selon la méthode de dilution en gélose à l'aide d'une gélose Brucella enrichie de 5 µg d'hémimine, de 1 µg de vitamine K1 par mL et de 5 % (v/v) de sang de mouton hémolysé (13).

Les limites acceptables des CMI (mg/L) pour les souches témoins utilisées pour les épreuves de microdilution en bouillon de référence et les épreuves de dilution en gélose de référence figurent au Tableau 33.

**Tableau 33 – Limites acceptables pour les souches utilisées pour contrôler l'exactitude des CMI (mg/L) dans le cadre des épreuves de sensibilité à la moxifloxacine des bactéries anaérobies**

Microorganisme	CMI (mg/L)
<b>Épreuves de sensibilité par la méthode de dilution en gélose de référence<sup>a</sup></b>	
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC <sup>b</sup> 25285	0,125-0,5
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	1,0-4,0
<i>Eubacterium lentum</i> ATCC 43055	0,125-0,5

a Limites valables pour les épreuves effectuées selon la méthode de dilution en gélose à l'aide d'une gélose Brucella enrichie de 5 µg d'hémimine, de 1 µg de vitamine K1 par mL et de 5 % (v/v) de sang de mouton hémolysé (13).

b ATCC est une marque déposée de l'*American Type Culture Collection*.

## **TOXICOLOGIE**

Les principaux organes cibles des effets toxiques de la moxifloxacine, le principe actif de MYLAN-MOXIFLOXACIN, sont les mêmes que ceux d'autres quinolones, soit le système hématopoïétique (moelle osseuse hypocellulaire chez les chiens et les singes), le système nerveux central (convulsions chez les singes) et le foie (élévation du taux des enzymes hépatiques et nécrose de cellules isolées chez les rats, les chiens et les singes). Ces modifications n'ont été courantes que par suite d'un traitement prolongé ou de l'administration de fortes doses de moxifloxacine.

### **Toxicité aiguë**

La toxicité aiguë a été étudiée chez des souris et des rats après l'administration par voie orale et intraveineuse et chez des singes après l'administration par voie orale (voir Tableau 34).

**Tableau 34 – Résultats des études de toxicité aiguë chez les animaux**

Espèce	Souche (sexe)	Animaux par groupe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> mg/kg de poids corporel (intervalle de confiance de 95 %)
Souris	NMRI (♂)	5	orale	environ 435
	NMRI (♀)		orale	environ 758 (440-1305)
	NMRI (♂)		i.v.	environ 105 (84-132)
	NMRI (♀)		i.v.	environ 130 (116-145)
	WU (♂)		orale	environ 1320
	WU (♀)		orale	environ 1320
	WU (♂)		i.v.	environ 112
	WU (♀)		i.v.	environ 146
Singe	Cynomolgus (♂)	2	dose unique/voie orale	environ 1500 mg/kg

**Toxicité chronique**

Comme le montre le Tableau 35, la toxicité de la moxifloxacine a été étudiée après l'administration de plusieurs doses à des rats (voies orale et intraveineuse), des beagles (voie orale) et des singes Rhésus (voies orale et intraveineuse).

**Tableau 35 – Résultats des études de toxicité chronique chez les animaux**

Espèce (animaux par groupe)	Dose et voie d'administration	Durée du traitement	Constatations
Rats Wistar (10 ♂, 10 ♀)	0, 20, 100 mg/kg par voie orale (jeunes rats) 100 mg/kg par voie orale (vieux rats)	4 semaines	Le traitement n'a pas causé de symptômes. Le NSENO est manifestement de 100 mg/kg tant chez les jeunes que chez les vieux rats.
Rats Wistar (10 ♂, 10 ♀)	0, 20, 100, 500 mg/kg par gavage	4 semaines	Baisse du gain pondéral chez les mâles recevant 100 et 500 mg/kg. NSENO de 20 mg/kg chez les mâles ( $C_{max} = 0,712$ mg/L) NSENO de 500 mg/kg chez les femelles ( $C_{max} = 5,22$ mg/L)
Rats Wistar (10 ♂, 10 ♀)	0, 5, 15, 45 mg/kg par voie i.v.	4 semaines	Le seul effet observé a été un effet local au point d'injection. Le niveau sans irritation locale observée est de 5 mg/kg. Le niveau sans effet nocif général observé est de 45 mg/kg ( $C_{max} = 8,57$ mg/L).
Rats Wistar (15 ♂, 15 ♀)	0, 20, 100, 500, 750 mg/kg par gavage (2 groupes par dose)	13 semaines pour tous les groupes 1 groupe a été examiné 4 semaines après la fin de l'administration du médicament	Baisse du gain pondéral chez les mâles recevant 100, 500 et 750 mg/kg. Hausse de l'ASAT, de l'ALAT et de la LDH chez les mâles recevant 500 et 750 mg/kg et les femelles recevant 750 mg/kg. Pas d'examen histopathologique. NSENO de 100 mg/kg chez les femelles ( $C_{max} = 0,756$ mg/L) NSENO de 20 mg/kg chez les mâles ( $C_{max} = 1,22$ mg/L)
Rats Wistar (20 ♂, 20 ♀)	0, 20, 100, 500 mg/kg par gavage	28 semaines	Hausse de la consommation d'eau chez les mâles recevant 100 et 500 mg/kg et chez les femelles recevant 500 mg/kg. Baisse du gain pondéral chez les animaux des deux sexes recevant 500 mg/kg. Hausse de l'ASAT et de l'ALAT chez tous les mâles

**Tableau 35 – Résultats des études de toxicité chronique chez les animaux**

Espèce (animaux par groupe)	Dose et voie d'administration	Durée du traitement	Constatations
			recevant 500 mg/kg et hausse de la LDH et de la bilirubine chez les mâles recevant 500 mg/kg. Hausse de l'hormone antéhypophysaire chez les animaux des deux sexes recevant 500 mg/kg. Baisse de N-DEM, O-DEM chez les mâles recevant 100 et 500 mg/kg. Baisse des enzymes P <sub>450</sub> chez les mâles recevant 500 mg/kg; hausse des enzymes P <sub>450</sub> chez les femelles recevant 20, 100 et 500 mg/kg. Histopatho : foie 500 mg/kg chez les animaux des deux sexes; thyroïde 500 mg/kg chez les mâles. NSEN0 de 100 mg/kg chez les femelles (C <sub>max</sub> = 0,822 mg/L) NSEN0 de 20 mg/kg chez les mâles (C <sub>max</sub> = 1,48 mg/L)
Beagles (4 ♂, 4 ♀)	0, 10, 30, 90 mg/kg par voie orale (capsule)	4 semaines	Une femelle a été retirée de l'étude après 2 semaines parce que son état était mauvais. Flexion des pattes de devant aux doses de 10, 30 et 90 mg/kg. Hausse de la vacuolisation de l'écorce sous-capsulaire du cristallin à la dose de 90 mg/kg. Allongement de l'espace Q-T à la dose de 90 mg/kg. Histopatho : chondropathie aux doses de 90 et 30 mg/kg. NSEN0 : > 10 mg/kg (C <sub>max</sub> = 2,19 mg/L)
Jeunes beagles (2 ♂, 2 ♀)	0, 10, 30, 90 mg/kg par voie orale (capsule)	4 semaines	Une des femelles recevant 90 mg/kg a été retirée de l'étude parce que son état était mauvais. Vomissements, salivation et baisse du gain pondéral à la dose de 90 mg/kg. Histopatho : vésication du cartilage articulaire aux doses de 30 et 90 mg/kg. NSEN0 : 10 mg/kg (C <sub>max</sub> = 2,97 mg/L)
Singes Rhésus (3 ♂, 3 ♀)	0, 10, 50, 250* mg/kg par gavage * dose réduite à 150 mg/kg à partir du 23 <sup>e</sup> jour	4 semaines	Baisse du gain pondéral, hausse de l'ASAT, de l'ALAT et de la GLDH. Convulsions à la dose de 250 mg/kg. Histopatho : foie, moelle osseuse, testicules et prostate à la dose de 250 mg/kg. NSEN0 : 50 mg/kg (C <sub>max</sub> = 5,32 mg/L)
Singes Rhésus (3 ♂, 3 ♀)	0, 100, 150 mg/kg par gavage	4 semaines	Baisse du gain pondéral à la dose de 150 mg/kg. Histopatho : foie et moelle osseuse aux doses de 100 et 150 mg/kg. NSEN0 : < 100 mg/kg (C <sub>max</sub> = 9,63 mg/L)
Singes Rhésus (4 ♂, 4 ♀)	0, 15, 45, 135 mg/kg par gavage	13 semaines	Salivation à la dose de 45 mg/kg. Salivation, vomissements, réduction de l'activité et baisse du gain pondéral chez les mâles recevant 135 mg/kg. NSEN0 : 15 mg/kg (C <sub>max</sub> = 2,35 mg/L chez les mâles et 1,95 mg/L chez les femelles)
Singes Rhésus (4 ♂, 4 ♀)	0, 15, 45, 135 mg/kg par gavage	26 semaines	Mortalité à la dose de 135 mg/kg. Hausse de l'ALAT et de la GLDH à la dose de 45 mg/kg. Histopatho : foie et moelle osseuse à la dose de 135 mg/kg. NSEN0 : 15 mg/kg (C <sub>max</sub> = 2,42 mg/L)
Singes Rhésus (3 ♂, 3 ♀)	0, 5, 15, 45 mg/kg par voie i.v.	4 semaines	Vomissements, salivation, chute de la paupière à la dose de 45 mg/kg. Niveau sans irritation locale observée : 15 mg/kg Niveau sans effet toxique général observé : 15 mg/kg

**Tableau 35 – Résultats des études de toxicité chronique chez les animaux**

Espèce (animaux par groupe)	Dose et voie d'administration	Durée du traitement	Constatations
			(C <sub>max</sub> = 5,07 mg/L)
Singes Rhésus (3 ♂, 3 ♀)	0, 200, 400 mg/animal par perfusion i.v.	4 semaines	Hypoactivité, vomissements, salivation et mouvements spastiques à la dose de 400 mg; inflammation vasculaire et périvasculaire aux doses de 200 et 400 mg. Niveau sans irritation locale observée : > 200 mg/kg Niveau sans effet toxique général observé : 200 mg/kg (C <sub>max</sub> = 9,90 mg/L)

Légende : ALAT = alanine-aminotransférase sérique; ASAT = aspartate-aminotransférase; N-DEM = aminopyrine-N-déméthylase; O-DEM = p-nitroanisole-N-déméthylase; GLDH = glutamate-déshydrogénase; LDH = lactate-déshydrogénase; NSENO = niveau sans effet nocif observé

### **Pouvoir carcinogène**

Aucune étude classique à long terme n'a été menée chez des animaux pour déterminer si la moxifloxacine avait un pouvoir carcinogène. Toutefois, selon une expérimentation initiation-promotion de 38 semaines menée sur des rats, la moxifloxacine n'a pas de pouvoir carcinogène.

### **Toxicologie de la reproduction**

La moxifloxacine n'a pas eu d'effet tératogène chez les rats à des doses de jusqu'à 500 mg/kg/jour administrées par voie orale (63 fois la dose en mg/kg recommandée chez l'humain ou 13 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m<sup>2</sup>). Une baisse du poids des fœtus et un léger retard de développement du squelette des fœtus sont survenus chez les rats à une dose de 500 mg/kg, laquelle était toxique pour la mère. Une intoxication maternelle a été observée aux doses de 100 et 500 mg/kg/jour. Il n'y a pas eu de signe d'effet tératogène chez des macaques de Buffon ayant reçu des doses de jusqu'à 100 mg/kg/jour (12,5 fois la dose en mg/kg recommandée chez l'humain ou 4,5 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m<sup>2</sup>). À la dose de 100 mg/kg/jour, il y a eu davantage de fœtus de petite taille. Le nombre d'avortements a augmenté chez les macaques de Buffon recevant des doses de 30 mg/kg et plus. Au cours d'une étude sur le développement pré- et postnatal menée chez des rats, les effets marginaux de la dose de 500 mg/kg/jour administrée par voie orale ont notamment été une augmentation de la durée de la gestation et du nombre de morts fœtales, une réduction du poids des petits à la naissance et une réduction de l'indice de survie. Des morts liées au traitement sont survenues chez les rates recevant la dose de 500 mg/kg/jour.

La moxifloxacine n'a pas eu d'effet sur la fertilité de rats et de rates recevant par voie orale des doses de jusqu'à 500 mg/kg/jour (3500 mg/m<sup>2</sup>), ce qui correspond à 63 fois la dose en mg/kg recommandée chez l'humain ou 13 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m<sup>2</sup>. À la dose de 500 mg/kg, qui entraîne des effets toxiques généraux, on a observé de légers effets sur la morphologie des spermatozoïdes (séparation de la tête et du flagelle) et sur le cycle œstral.

Au cours d'une étude sur des lapins, la moxifloxacine administrée par voie intraveineuse à raison de 20 mg/kg a réduit le taux de gestation et le poids des fœtus et retardé l'ossification.

Aucune étude convenable et strictement contrôlée n'ayant été menée chez des femmes enceintes, la moxifloxacine ne doit être administrée pendant la grossesse que si les avantages prévus l'emportent sur les risques pour le fœtus.

### **Mutagenèse**

La moxifloxacine n'a pas d'effet mutagène sur quatre souches de *Salmonella typhimurium* (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537) d'après le test d'Ames. La moxifloxacine a, comme d'autres quinolones, donné un résultat positif au cours du test d'Ames sur la souche TA 102, ce qui pourrait être attribuable à l'inhibition de l'ADN gyrase. La moxifloxacine n'a pas d'effet mutagène d'après le test de mutation du gène HGPRT effectué sur des cellules d'ovaires de hamster chinois. Le test de mutation du gène HGPRT effectué sur des cellules v79 a donné un résultat équivoque. *In vitro*, la moxifloxacine est clastogène d'après le test d'aberration chromosomique sur les cellules v79 à une concentration de 300 µg/mL. La moxifloxacine ne semble pas avoir d'effet génotoxique d'après le test de synthèse non programmée de l'ADN sur des hépatocytes primaires de rats. Elle n'a pas non plus d'effet génotoxique *in vivo* d'après un test du micronoyau chez la souris et un test de létalité dominante chez la souris.

### **Effets sur le cœur**

La moxifloxacine, comme d'autres quinolones, a causé un allongement de l'espace Q-T chez des chiens ayant reçu une dose de 90 mg/kg par voie orale ou de 30 mg/kg sous forme de bolus intraveineux. L'allongement a été peu marqué quand le médicament était administré par perfusion lente ou par voie orale. Aucune arythmie n'a été observée chez des chiens ayant reçu la moxifloxacine par voie orale. Administrée par voie intraveineuse à des doses de plus de 300 mg/kg, lesquelles ont produit une concentration plasmatique supérieure à 200 mg/L, la moxifloxacine a causé des arythmies ventriculaires réversibles chez les chiens.

Chez des beagles, la moxifloxacine, administrée par voie intraveineuse à raison de 30 mg/kg en association au sotalol, a surtout réduit la pression systolique et a augmenté la fréquence cardiaque jusqu'aux valeurs de départ (avant l'administration du sotalol). La moxifloxacine, en association au sotalol, a produit un allongement marqué de l'espace Q-Tc (+113 ms); la moxifloxacine et le sotalol semblent avoir des effets additifs sur l'espace Q-Tc.

### **Effets toxiques sur les articulations**

On sait que les quinolones causent des lésions du cartilage des principales articulations diarthrodiales chez les animaux immatures. La plus faible dose de moxifloxacine administrée par voie orale ayant été toxique pour les articulations de chiots a été quatre fois la dose thérapeutique maximale recommandée en mg/kg (400 mg chez une personne de 50 kg) et a produit des concentrations plasmatiques de deux à trois fois celles produites par la dose thérapeutique recommandée.

### **Phototoxicité**

Des études cliniques contrôlées contre placebo et menées en double insu ont montré que la moxifloxacine n'avait pas d'effet phototoxique mesurable (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La moxifloxacin e a fait l'objet de plusieurs études *in vitro* et *in vivo* visant à déterminer sa photostabilité et sa phototoxicité en présence de rayonnement ultraviolet A et B pour simuler l'exposition au soleil. On a montré que la moxifloxacin e était photostable et qu'elle n'était ni photogénotoxique ni photomutagène dans des fibroblastes 3T3 de souris. Elle n'a pas non plus été phototoxique au cours d'études sur des cobayes, des rats pigmentés et non pigmentés et des souris « hairless »

## RÉFÉRENCES

1. Siegert R, Gehanno P, Nikolaidis P, Bagger-Sjoberg D, Ibanez JM, Hampel B, et al. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. The Sinusitis Study Group. *Respir Med* 2000;94:337-44.
2. Burke T, Villanueva C, Mariano H, Jr., Huck W, Orchard D, Haverstock D, et al. Comparison of moxifloxacin and cefuroxime axetil in the treatment of acute maxillary sinusitis. Sinusitis Infection Study Group. *Clin Ther* 1999;21(10):1664-77.
3. Wilson R, Kubin R, Ballin I, Deppermann KM, Bassaris HP, Leophonte P, et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999;44(4):501-13.
4. Chodosh S, DeAbate CA, Haverstock D, Aneiro L, Church D. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Respir Med* 2000;94(1):18-27.
5. Hoeffken G, Meyer HP, Winter J, Verhoef L. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2001;95(7):553-64.
6. Patel T, Pearl J, Williams J, Haverstock D, Church D. Efficacy and safety of ten day moxifloxacin 400 mg once daily in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. Community Acquired Pneumonia Study Group. *Respir Med* 2000;94(2):97-105.
7. Fogarty C, Grossman C, Williams J, Haverstock D, Church D. Efficacy and safety of moxifloxacin vs. clarithromycin for community-acquired pneumonia. *Infect Med* 1999;16:748-763.
8. File TM, Larsen SL, Fogarty CM, Schechter RB, Peloquin S, Choudhri SH, et al. Safety and efficacy of sequential (IV to PO) moxifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Today's Therapeutic Trends* 2001;19:251-270.
9. Lode H, Grossman C, Choudhri S, Haverstock D, McGivern J, Herman-Gnjidic Z, et al. Sequential IV/PO moxifloxacin treatment of patients with severe community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2003;97(10):1134-42.
10. Finch R, Schurmann D, Collins O, Kubin R, McGivern J, Bobbaers H, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1746-54.
11. Giordano P, Song J, Peralta P, Herrington J, Kowalsky S. Sequential intravenous/oral moxifloxacin versus intravenous piperacillin-tazobactam followed by oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infection. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(5):357-64.
12. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 15th Informational Supplement. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne, PA. 2005; Vol. 25, No. 1.

13. NCCLS. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria, 6th ed. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. Wayne, PA. 2004; Vol. 24, No. 2.
14. Pr AVELOX<sup>®</sup>, Bayer Inc. Monographie de produit datée du: 16 août 2016; N° de contrôle de la présentation : 194225

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr Mylan-Moxifloxacin

Comprimés de chlorhydrate de moxifloxacin  
400 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MYLAN-MOXIFLOXACIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-MOXIFLOXACIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### **Raisons d'utiliser ce médicament :**

Votre médecin vous a prescrit MYLAN-MOXIFLOXACIN parce que vous présentez un certain type d'infection bactérienne.

##### **Les effets de ce médicament :**

MYLAN-MOXIFLOXACIN est un antibiotique. Il élimine plusieurs types de bactéries qui peuvent infecter les poumons, les sinus, l'abdomen et la peau.

##### **Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

N'utilisez pas MYLAN-MOXIFLOXACIN si vous êtes allergique à la moxifloxacin, à tout autre antibiotique de la famille des quinolones ou à un des ingrédients non médicinaux de MYLAN-MOXIFLOXACIN (voir Ingrédients non médicinaux).

##### **Ingrédient médicinal**

Le comprimé MYLAN-MOXIFLOXACIN contient 400 mg de moxifloxacin sous forme de chlorhydrate de moxifloxacin.

##### **Ingrédients non médicinaux**

Chaque comprimé renferme 400 mg de moxifloxacin sous forme de chlorhydrate de moxifloxacin et les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, copovidone, oxyde de fer rouge, alcool isopropylique, lécithine (soya), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyalcool de vinyle, talc, dioxyde de titane et gomme de xanthane.

##### **Formes posologiques**

Les comprimés Mylan-Moxifloxacin à 400 mg sont présentés sous forme de comprimé pelliculé rose, en forme de capsule biconvexe aux rebords biseautés, portant la gravure « M » sur une face et « MOI » sur l'autre.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Mises en garde et précautions importantes**

- On a démontré que chlorhydrate de moxifloxacin allongeait les battements du cœur sur l'électrocardiogramme (allongement de l'espace Q-T).

- Des réactions d'hypersensibilité (allergiques) graves et parfois mortelles ont été signalées chez certains patients recevant une quinolone, y compris le chlorhydrate de moxifloxacin.
- Si vous êtes atteint de myasthénie grave, le traitement par le chlorhydrate de moxifloxacin pourrait aggraver votre état. N'utilisez pas de chlorhydrate de moxifloxacin si vous êtes atteint de myasthénie grave.
- Les quinolones, y compris le chlorhydrate de moxifloxacin, sont associées à un risque accru de tendinite et de rupture d'un tendon chez les personnes de tout âge. Adressez-vous à votre médecin pour savoir si chlorhydrate de moxifloxacin vous convient.
- Le traitement par une quinolone peut causer une crise épileptique et une psychose toxique. Si vous souffrez d'un trouble du système nerveux central (p. ex. épilepsie), dites-le à votre médecin. Il décidera si le médicament vous convient.
- Le chlorhydrate de moxifloxacin peut causer des lésions hépatiques qui peuvent être mortelles.

Voir aussi **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE.**

AVANT d'utiliser MYLAN-MOXIFLOXACIN, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien dans les cas suivants :

- Certaines personnes présentent une anomalie congénitale rare qui produit un allongement des battements du cœur sur l'électrocardiogramme (allongement de l'espace QT). Si vous ou un membre de votre famille présentez une telle anomalie, vous devez en informer votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas prendre MYLAN-MOXIFLOXACIN avec certains médicaments pour le traitement des anomalies du rythme cardiaque, dont la quinidine, le procainamide, l'amiodarone et le sotalol. Si vous prenez un tel médicament, vous devez en informer votre professionnel de la santé.
- Vous avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques, comme une insuffisance cardiaque ou des battements de cœur irréguliers ou lents.
- Certains médicaments, tels que le cisapride<sup>a</sup>, l'érythromycine, les neuroleptiques et les antidépresseurs tricycliques, peuvent aussi avoir un effet sur l'électrocardiogramme. Ces médicaments peuvent accroître le risque d'anomalie des battements du cœur quand ils sont pris avec MYLAN-MOXIFLOXACIN. Vous devez donc dire à votre médecin quels autres médicaments vous prenez (y compris les médicaments en vente libre).
- Vous ne devez pas prendre MYLAN-MOXIFLOXACIN si votre médecin vous a dit que vous avez une faible concentration de potassium dans le sang. Les diurétiques,

tels que le furosémide et l'hydrochlorothiazide, peuvent parfois réduire les concentrations de potassium. Si vous prenez un diurétique, vous devez en informer votre professionnel de la santé.

- Si vous avez déjà fait des crises épileptiques, vous devez en informer votre médecin avant de commencer à prendre le médicament.
- Si vous êtes allergique à une quinolone quelconque ou à un des ingrédients non médicinaux de MYLAN-MOXIFLOXACIN, vous devez le dire à votre médecin.
- Le chlorhydrate de moxifloxacine peut être associé à des réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques), même après une seule prise. Cessez de prendre le médicament dès la première manifestation d'une éruption cutanée ou d'autres réactions allergiques et communiquez avec votre médecin.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir ou si vous allaitez, veuillez en informer votre médecin. MYLAN-MOXIFLOXACIN n'est pas recommandé pendant la grossesse ou l'allaitement, car ses effets sur le fœtus et le nourrisson sont inconnus.
- MYLAN-MOXIFLOXACIN n'est pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans.
- Vous ne devez pas utiliser MYLAN-MOXIFLOXACIN si vous avez déjà présenté un trouble des tendons associé au traitement par un antibiotique de la famille des quinolones.
- Vous souffrez de myasthénie grave, trouble en présence duquel les muscles sont affaiblis par l'activité physique et récupèrent après une période de repos.
- Vous souffrez de diabète et vous prenez des antidiabétiques. MYLAN-MOXIFLOXACIN pourrait interférer avec la glycémie. MYLAN-MOXIFLOXACIN peut aussi interférer avec la glycémie des personnes non diabétiques.

<sup>a</sup> n'est plus sur le marché au Canada

- les antidiabétiques (p. ex. insuline, glyburide, glibenclamide)
- la quinidine, le procaïnamide, l'amiodarone, le sotalol, le cisapride<sup>b</sup>, l'érythromycine, les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques et les diurétiques (furosémide, hydrochlorothiazide).

<sup>b</sup> n'est plus sur le marché au Canada

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle chez l'adulte :

- Vous devez vous conformer exactement aux directives du médecin. **VOUS NE DEVEZ PAS PRENDRE UNE DOSE SUPÉRIEURE À LA DOSE PRESCRITE.**
- La dose recommandée de MYLAN-MOXIFLOXACIN chez l'adulte est d'un comprimé à 400 mg une fois par jour.
- MYLAN-MOXIFLOXACIN peut être pris avec ou sans nourriture.
- Il ne faut ni écraser ni croquer le comprimé MYLAN-MOXIFLOXACIN. Avalez le comprimé entier avec une gorgée d'eau.
- Buvez beaucoup pendant le traitement par MYLAN-MOXIFLOXACIN.
- Vous devez éviter de trop vous exposer au soleil ou à des sources artificielles d'éclairage ultraviolet (p. ex. lampes solaires) pendant le traitement par MYLAN-MOXIFLOXACIN et au cours des 24 heures suivant la fin du traitement. En cas de réaction évoquant un coup de soleil ou d'éruptions cutanées, communiquez avec votre médecin.
- MYLAN-MOXIFLOXACIN peut causer des étourdissements et une sensation ébrieuse. Vous devez savoir comment vous réagissez au médicament avant de prendre le volant, d'actionner une machine ou de faire une activité qui exige vigilance ou coordination.
- Si vous prenez des antiacides ou des suppléments de vitamines/minéraux pendant le traitement par MYLAN-MOXIFLOXACIN, vous devez prendre MYLAN-MOXIFLOXACIN au moins 4 heures avant ou 8 heures après la prise d'un supplément de minéraux ou d'un supplément de vitamines contenant aussi des minéraux, ou encore d'un antiacide contenant du magnésium ou de l'aluminium.
- Le traitement par MYLAN-MOXIFLOXACIN dure en général de 5 à 10 jours. Vous devez suivre le traitement jusqu'au bout pour que toutes les bactéries soient éliminées. **PRENEZ TOUS LES COMPRIMÉS PRESCRITS, MÊME SI VOUS COMMENCEZ À VOUS SENTIR MIEUX.**

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avant de prendre les médicaments ci-dessous, dites-le à votre médecin, car ils pourraient ne pas vous convenir en raison des interactions médicamenteuses et des effets secondaires possibles. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE.

Les médicaments qui peuvent avoir une interaction avec MYLAN-MOXIFLOXACIN sont notamment :

- les antiacides et les suppléments de vitamines/minéraux
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

**Surdosage :**

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous n'avez pas pris le médicament au moment prévu, prenez-le le plus tôt possible. Prenez le comprimé suivant 24 heures plus tard. Ne prenez pas deux comprimés en moins de 24 heures.

**Arrêt du traitement :**

Si le médecin décide de mettre fin au traitement, vous devez jeter les comprimés MYLAN-MOXIFLOXACIN restants, sauf indication contraire du médecin.

neuropathie tels que douleur, sensation de brûlure, picotements, engourdissement ou faiblesse, cessez de prendre MYLAN-MOXIFLOXACIN et communiquez sans tarder avec votre médecin.

En cas de symptômes tels que diarrhée grave (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre et douleur ou sensibilité abdominale, il se pourrait que vous présentiez une colite à *Clostridium difficile* (inflammation intestinale). Le cas échéant, cessez de prendre MYLAN-MOXIFLOXACIN et communiquez sans tarder avec votre médecin.

Si votre vue change ou s'aggrave, consultez votre médecin ou spécialiste de la vue immédiatement.

D'autres effets secondaires possibles avec MYLAN-MOXIFLOXACIN sont nausées, diarrhée et étourdissements. Certaines personnes peuvent présenter d'autres effets secondaires. En cas d'effet inhabituel, parlez à votre médecin ou à un pharmacien. Si vous vous sentez plus mal ou si vous ne croyez pas que le traitement par MYLAN-MOXIFLOXACIN améliore votre état, communiquez sans tarder avec votre médecin.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

La plupart des gens ne ressentent aucun effet secondaire quand ils prennent MYLAN-MOXIFLOXACIN, mais tous les médicaments peuvent causer des effets indésirables. Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin à la première manifestation d'une éruption cutanée ou d'urticaire, si vos battements de cœur s'accroissent, si vous avez de la difficulté à respirer ou à avaler ou si tout autre symptôme d'une réaction allergique survient. Ne recommencez à prendre le médicament que si votre médecin vous dit de le faire. Il se peut que votre médecin décide de mettre fin au traitement.

Communiquez avec un professionnel de la santé et cessez de prendre le médicament si vos battements de cœur sont irréguliers ou si vous vous évanouissez.

Les quinolones, la classe d'antibiotiques dont MYLAN-MOXIFLOXACIN fait partie, ont, dans de rares cas, été associées à une inflammation des tendons. En cas de douleur, d'enflure ou de rupture d'un tendon, cessez de prendre MYLAN-MOXIFLOXACIN (chlorhydrate de moxifloxacin), reposez-vous, ne faites pas d'activité physique et téléphonez à votre professionnel de la santé.

Le traitement par un antibiotique de la famille des quinolones, y compris MYLAN-MOXIFLOXACIN (chlorhydrate de moxifloxacin), peut aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. N'utilisez pas MYLAN-MOXIFLOXACIN si vous êtes atteint de myasthénie grave.

Les quinolones, y compris la moxifloxacin, ont, dans de rares cas, été associées à d'autres troubles du système nerveux, dont confusion, tremblements, mal de tête, hallucinations, dépression, agitation, insomnie, anxiété, nervosité et idées suicidaires. Si vous avez des idées suicidaires, communiquez avec votre médecin.

Une neuropathie (trouble des nerfs) a été associée aux quinolones, y compris MYLAN-MOXIFLOXACIN. En cas de symptômes de

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.		
Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
<b>Rare</b>		
Battements de cœur irréguliers ou évanouissements		✓
Effets secondaires sur le système nerveux : <ul style="list-style-type: none"> <li>• crises épileptiques/convulsions</li> <li>• confusion</li> <li>• tremblements</li> <li>• hallucinations</li> <li>• dépression</li> </ul> symptômes de neuropathie; engourdissement, picotements, douleur, sensation de brûlure ou faiblesse		✓
Douleur, inflammation ou rupture d'un tendon		✓
Symptômes d'une réaction allergique (pouvant être mortelle) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• urticaire</li> <li>• éruptions cutanées</li> <li>• battements de cœur</li> </ul>		✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.**

Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
rapides <ul style="list-style-type: none"> <li>• difficulté à respirer</li> <li>• difficulté à avaler gonflement du visage, des lèvres ou de la langue</li> </ul>		
Troubles hépatiques accompagnés de symptômes comme jaunissement de la peau et des yeux, nausées, douleur abdominale, urines foncées et selles pâles		✓
Symptômes de troubles intestinaux graves : <ul style="list-style-type: none"> <li>• diarrhée persistante</li> <li>• diarrhée sanglante ou aqueuse</li> <li>• douleurs/crampes abdominales ou de l'estomac</li> <li>• sang/mucus dans les selles</li> </ul>		✓
<b>Très rare</b>		
Symptômes d'hypoglycémie, tels que fatigue, étourdissement, sudation ou tremblement	✓	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par MYLAN-MOXIFLOXACIN.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Gardez vos comprimés MYLAN-MOXIFLOXACIN dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

On doit conserver les comprimés MYLAN-MOXIFLOXACIN entre 15 °C et 30 °C. On ne doit pas congeler les comprimés .

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

**3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

*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.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer ce document à [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca).

On peut obtenir la monographie de produit complète, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de préparation : Le 15 novembre 2016



Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-800-575-1379  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)