

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **Bio-MOXIFLOXACIN**

Comprimés de moxifloxacine
(sous forme de de chlorhydrate de moxifloxacine)

400 mg

Antibactérien

Biomed Pharma

9450, Boulevard Langelier, Bureau 1B,
Saint-Leonard, Quebec
H1P 3H8

Date de révision:

Le 6 septembre 2019

Numéro de contrôle: 229068

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
CONSERVATION ET STABILITÉ	30
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	31
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
ÉTUDES CLINIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	46
MICROBIOLOGIE	50
TOXICOLOGIE	58
RÉFÉRENCES	63
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	65

Bio-MOXIFLOXACIN

Comprimés de chlorhydrate de moxifloxacine

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 à 400 mg de moxifloxacine (sous forme de chlorhydrate de moxifloxacine)	Croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, et rose Opadry.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Bio-MOXIFLOXACIN (chlorhydrate de moxifloxacine) est indiqué chez les adultes (≥ 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

Réserver l'emploi de Bio-MOXIFLOXACIN aux milieux dans lesquels aucune autre option thérapeutique n'existe et dans les cas cliniques répondant aux critères diagnostiques de la sinusite bactérienne aiguë.¹

Exacerbation bactérienne aiguë de la bronchite chronique causée par :

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

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

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

Bio-MOXIFLOXACIN n'est pas indiqué contre la bronchite chronique.

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 ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$), céphalosporines de 2^e génération (p. ex. céfuroxime axétil), macrolides, tétracyclines et triméthoprim / sulfaméthoxazole.

Administration séquentielle orale

Pneumonie extrahospitalière chez des patients hospitalisés causée par :

Chlamydia pneumoniae

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Mycoplasma pneumoniae

Staphylococcus aureus

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 ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$), céphalosporines de 2^e génération (p. ex. céfuroxime axétil), macrolides, tétracyclines et triméthoprim / sulfaméthoxazole.

Infections intra-abdominales compliquées causées par une ou plusieurs des bactéries suivantes :

*Bacteroides fragilis**

Bacteroides thetaiotaomicron

Clostridium perfringens

Enterococcus faecalis (souches sensibles à la vancomycine seulement; de nombreuses souches ne sont que modérément sensibles)

Escherichia coli

Proteus mirabilis

Streptococcus anginosus

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

* La résistance de *B. fragilis* aux fluoroquinolones, y compris à la moxifloxacine, est en hausse.

Infections compliquées de la peau et des annexes chez des patients hospitalisés causées par :

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Staphylococcus aureus (souches sensibles à la méthicilline)

Des cultures et des antibiogrammes doivent être effectués avant d'amorcer le traitement par Bio-MOXIFLOXACIN afin d'isoler et d'identifier les microorganismes en cause et de déterminer leur sensibilité à la moxifloxacine. Le traitement par le chlorhydrate de moxifloxacine 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.

Pour réduire l'émergence de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de Bio-Moxifloxacine et d'autres antibiotiques, il faut utiliser Bio-Moxifloxacine seulement pour traiter les infections par des bactéries que l'on soupçonne fortement être sensibles au médicament ou par des bactéries dont on a prouvé la sensibilité au médicament. Il faut tenir compte des cultures et des antibiogrammes, s'ils sont disponibles, lors de la sélection ou de la modification du traitement antibactérien. Si ces données ne sont pas disponibles, on peut se baser sur les tendances locales en matière d'épidémiologie et d'antibiogramme pour choisir un traitement empirique.

Enfants (< 18 ans)

Le chlorhydrate de moxifloxacine n'est pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **TOXICOLOGIE**).

Personnes âgées (≥ 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 **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à Bio-MOXIFLOXACIN (chlorhydrate de moxifloxacine) ou à d'autres antibactériens de la famille des quinolones (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).
- 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

- Les fluoroquinolones, y compris le chlorhydrate de moxifloxacin, ont été associées à des réactions indésirables invalidantes et potentiellement persistantes qui, jusqu'à maintenant, incluent, sans s'y limiter : tendinite, rupture d'un tendon, neuropathie périphérique et effets neuropsychiatriques.
- On a démontré que le chlorhydrate de moxifloxacin 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 moxifloxacin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hypersensibilité**).
- Les fluoroquinolones, y compris le chlorhydrate de moxifloxacin, 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 moxifloxacin, peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il ne faut pas administrer Bio-MOXIFLOXACIN chez les patients qui ont des antécédents connus de myasthénie grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : 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 la moxifloxacin. Le chlorhydrate de moxifloxacin 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 PRÉCAUTIONS : Effets sur le système nerveux central**).
- 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 moxifloxacin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Foie/voies biliaires**).

Carcinogénèse et mutagénèse

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

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'espace Q-T

On a démontré que le chlorhydrate de moxifloxacin allongeait l'espace Q-T sur l'électrocardiogramme de certains patients. La moxifloxacin 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.

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 le chlorhydrate de moxifloxacine 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. Le chlorhydrate de moxifloxacine 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 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 ± 26 ms.

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.

Le chlorhydrate de moxifloxacine 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 Bio-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 procaïnamide) 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 **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Système endocrinien et métabolisme

Perturbations de la glycémie

Les fluoroquinolones, dont Bio-MOXIFLOXACIN, ont été associées à des perturbations de la glycémie, y compris à l'hyperglycémie et à l'hypoglycémie symptomatiques, en général chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (p. ex. le glibenclamide) ou par l'insuline. Chez ces patients, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. **DES CAS D'HYPOGLYCÉMIE GRAVE AYANT MENÉ AU COMA OU À LA MORT ONT ÉTÉ SIGNALÉS.** En cas de réaction hypoglycémique, le traitement par Bio-MOXIFLOXACIN doit être abandonné sur-le-champ et un traitement approprié doit être instauré (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'entéocolite mucomembraneuse, de mégacôlon 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 moxifloxacine 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 moxifloxacine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir **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 moxifloxacine. 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 moxifloxacine.

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'urticaire, de démangeaisons et d'autres réactions cutanées graves.

L'administration de Bio-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 moxifloxacine; 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 de chlorhydrate de moxifloxacine aux 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 le chlorhydrate de moxifloxacine 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 le chlorhydrate de 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.

Le chlorhydrate de moxifloxacin ne doit pas être utilisé chez les patients qui ont des antécédents de maladies ou troubles des tendons liés au traitement par une quinolone.

Effets sur le système nerveux central

Réactions indésirables psychiatriques

Les fluoroquinolones, dont Bio-MOXIFLOXACIN, ont été associées à un risque accru de réactions indésirables psychiatriques, y compris les suivantes : psychoses toxiques, hallucinations ou paranoïa; dépression ou idées suicidaires; anxiété, agitation ou nervosité; confusion, délire, désorientation ou troubles de l'attention; insomnie ou cauchemars; et troubles de la mémoire. Des cas de suicide ou de tentative de suicide ont été signalés, surtout chez des patients ayant des antécédents médicaux de dépression ou présentant un facteur de risque sous-jacent de dépression. Ces réactions peuvent survenir après la première dose. En cas de telles réactions chez un patient traité par Bio-MOXIFLOXACIN, on doit abandonner le traitement par Bio-MOXIFLOXACIN et prendre les mesures voulues (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Réactions indésirables touchant le système nerveux central

Les fluoroquinolones, dont Bio-MOXIFLOXACIN, ont été associées à un risque accru de crises épileptiques (convulsions), à une hausse de la pression intracrânienne (y compris syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne), à des tremblements et à une sensation de tête légère. Comme les autres fluoroquinolones, Bio-MOXIFLOXACIN doit être utilisé avec prudence en présence d'un trouble soupçonné ou connu du système nerveux central (SNC) pouvant prédisposer le patient aux crises épileptiques ou abaisser le seuil épileptogène (p. ex. artériosclérose cérébrale grave et épilepsie) ou d'autres facteurs de risque pouvant prédisposer le patient aux crises épileptiques ou abaisser le seuil épileptogène (p. ex. certains traitements médicamenteux et dysfonctionnement rénal). En cas de telles réactions chez un patient traité par Bio-MOXIFLOXACIN, on doit abandonner le traitement par Bio-MOXIFLOXACIN sur-le-champ et prendre les mesures voulues (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 le chlorhydrate de 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**).

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 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 (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Sensibilité/résistance

Émergence de bactéries résistantes aux médicaments

Le chlorhydrate de 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 le chlorhydrate de 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 le chlorhydrate de moxifloxacin d'un antibiotique convenable qui est régulièrement actif contre *N. gonorrhoeae* (p. ex. une céphalosporine).

Prescrire de la moxifloxacin s'il n'y a pas d'infection bactérienne prouvée ou fortement soupçonnée n'entraînerait probablement pas de bienfait au patient et pourrait accroître le risque de résistance aux antibiotiques.

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 le chlorhydrate de moxifloxacine 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 moxifloxacine 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 le chlorhydrate de moxifloxacine) 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 moxifloxacine pouvait entraîner une carcinogénèse provoquée par la lumière. Pendant le traitement par le chlorhydrate de moxifloxacine 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 moxifloxacine, consulter immédiatement un spécialiste de la vue.

Populations particulières

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de moxifloxacine chez les femmes enceintes et les femmes qui allaitent n'ont pas été établies. Bio-MOXIFLOXACIN n'est pas recommandé pour les enfants 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 moxifloxacine. Le chlorhydrate de moxifloxacine ne doit être administré aux femmes enceintes que si les avantages prévus l'emportent sur les risques pour le fœtus (voir **TOXICOLOGIE**).

La moxifloxacine 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). 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)

La moxifloxacine n'est pas recommandée pour les enfants 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. Selon les données tirées de ces essais, l'âge ne modifie pas significativement l'innocuité de la moxifloxacine (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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 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 le chlorhydrate de moxifloxacine. 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 ($\geq 1\%$ à $< 10\%$)

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

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

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

	chlorhydrate de moxifloxacin n = 8 606
Organisme entier	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
Appareil cardiovasculaire	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
Appareil digestif	stomatite aphteuse, chéilite, ictère cholestatique, 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 cholestatique), lésions hépatiques, méléna, ulcérations buccales, pancréatite, entérocolite mucomembraneuse, hypertrophie des glandes salivaires, soif, décoloration de la langue, trouble lingual, œdème de la langue
Système endocrinien	diabète sucré, lactation (femmes)
Sang et système lymphatique	anomalies des plaquettes, trouble de la coagulation, anémie hypochromique, lymphocytose, lymphangite, monocytose, pancytopenie, hausse du taux de prothrombine/du RNI, augmentation de la vitesse de sédimentation, thrombocytopenie, baisse du taux de thromboplastine
Hypersensibilité	réaction allergique, œdème du visage, urticaire

	chlorhydrate de moxifloxacine n = 8 606
Métabolisme et nutrition	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
Appareil locomoteur	arthrite, arthrose, crampes aux jambes, myasthénie, trouble des tendons
Système nerveux	rêves anormaux, agitation, amnésie, aphasie, infarctus cérébral, paresthésie péribuccale, 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, hypercïnésie, hypertonie, hypoesthésie, hypotonie, incoordination, paresthésie, trouble de la personnalité, trouble du sommeil, trouble de la parole, pensées anormales, secousses musculaires, trouble vestibulaire
Appareil respiratoire	apnée, asthme, rhinite atrophique, intensification de la toux, dyspnée, épistaxis, hémoptysie, hoquet, hyperventilation, trouble pulmonaire, épanchement pleural, trouble respiratoire, sinusite, chirurgie
Peau et annexes	acné, peau sèche, eczéma, dermatite fongique, herpès, éruption maculopapuleuse, psoriasis, éruption purpurique, éruption pustuleuse, trouble cutané, ulcère cutané, rash vésiculobulleux, syndrome de Stevens-Johnson
Sens classiques	anomalies de la vue, amblyopie, cécité, surdité, diplopie, otalgie, trouble de la vue, hyperacousie, parosmie (y compris perversion, diminution et perte de l'odorat), déficience auditive, dont surdité partielle permanente, photophobie, agueusie, acouphène
Appareil génito-urinaire	insuffisance rénale aiguë, albuminurie, balanite, cystite, dysurie, hématurie, hypoménorrhée, 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 ≥ 2 % des patients traités par les comprimés de moxifloxacine au cours des essais cliniques contrôlés (n = 4 301).

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

	chlorhydrate de moxifloxacine n = 4 301
Hausses :	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
Baisses :	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 moxifloxacine 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 moxifloxacine signalées depuis la commercialisation (plus de huit millions de traitements).

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

Appareil cardiovasculaire	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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Système endocrinien et métabolisme	hypoglycémie
Foie	hépatite, hépatite fulminante
Hypersensibilité	réaction anaphylactique, choc (anaphylactique), œdème de Quincke (y compris œdème laryngé et qui peut menacer le pronostic vital)
Appareil locomoteur	exacerbation des symptômes de myasthénie grave, rupture d'un tendon
Système nerveux	réaction psychotique (pouvant aboutir à des comportements autodestructeurs tels qu'idées suicidaires ou tentatives de suicide), neuropathie périphérique et neuropathie multiple
Sens classiques	perte de vision transitoire

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Bio-MOXIFLOXACIN (chlorhydrate de moxifloxacine) est métabolisé par glucuroconjugaison et sulfoconjugaison. Le système du cytochrome P450 n'intervient pas dans le métabolisme de la moxifloxacine et n'est pas modifié par la moxifloxacine. La moxifloxacine est peu susceptible de modifier la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par ces enzymes. Le fer et les antiacides réduisent significativement la biodisponibilité de la moxifloxacine, comme de toutes les autres quinolones.

Interactions médicament-médicament

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 telles que le fer, de préparations de multivitamines contenant du fer ou du zinc et de préparations contenant des cations bivalents et trivalents telles 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.	Bio-MOXIFLOXACIN doit être pris au moins 4 heures avant ou 8 heures après ces agents (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
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	Modifications du rapport normalisé international (RNI) : 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 ₄₅₀ (p. ex. midazolam, cyclosporine, warfarine et théophylline)	EC/T	Les études <i>in vitro</i> menées sur les isoenzymes du cytochrome P ₄₅₀ (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

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
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 hypoglycémiant oral (p. ex. le glibenclamide) ou l'insuline.	Chez les patients atteints de diabète, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. En cas de réaction hypoglycémique, il faut cesser sur-le-champ d'administrer la moxifloxacine et instaurer un traitement convenable (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).
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 _{max} 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 _{max} (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

Le chlorhydrate de moxifloxacine 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 d'Bio-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

Infection^a	Dose quotidienne	Voie d'administration	Durée habituelle
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
Pneumonie extrahospitalière chez un patient hospitalisé (légère/modérée/grave)	400 mg	i.v./orale	7 à 14 jours
Infections intra-abdominales compliquées	400 mg	i.v./orale	5 à 14 jours
Infections compliquées de la peau et des annexes chez un patient hospitalisé	400 mg	i.v./orale	7 à 21 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)

La moxifloxacin n'est pas recommandée pour les enfants 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 **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 moxifloxacine 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 **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

Administration par voie orale

Bio-MOXIFLOXACIN (chlorhydrate de moxifloxacine) est administré par voie orale, sans égard au moment des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. 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. Avaler chaque comprimé entier 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 Bio-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 moxifloxacine.

Les signes de toxicité après l'administration d'une seule dose élevée de moxifloxacine 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 moxifloxacine est une fluoroquinolone synthétique ayant un vaste spectre d'activité et une action bactéricide. L'action bactéricide de la moxifloxacine 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 moxifloxacine 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 moxifloxacine, 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 moxifloxacine. Inversement, les microorganismes résistants aux fluoroquinolones peuvent être sensibles aux antimicrobiens des autres classes. 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 résistent à la moxifloxacine 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 moxifloxacine. Il n'y a pas de résistance croisée entre la moxifloxacine 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 moxifloxacin se développe lentement par l'entremise de mutations en plusieurs étapes. La fréquence générale de la résistance à la moxifloxacin *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 (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 moxifloxacin 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin.

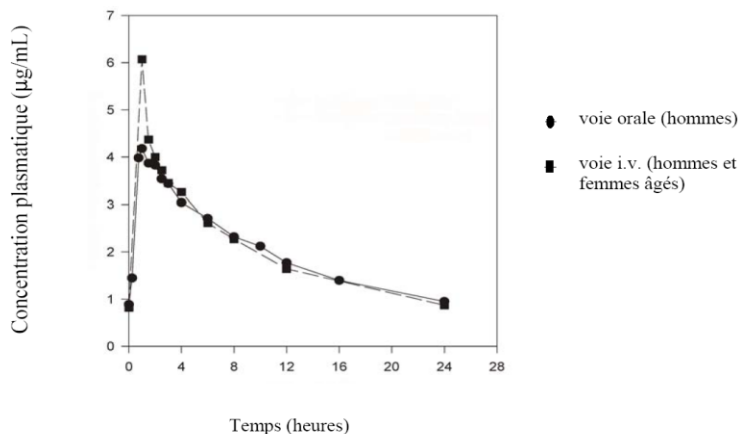


Figure 1 – Concentrations plasmatiques moyennes de moxifloxacin produites à l'état d'équilibre par l'administration de 400 mg par voie orale (n = 10 hommes) ou par voie i.v. (n = 12 hommes et femmes âgés) une fois par jour

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

Population (écart d'âge)	Dose	C _{max} (CV) ^a mg/L	ASC (CV) ^a mg*h/L	t _{max} ^b (écart) heures	t _{1/2} (CV) ^a heures	Commentaire
Études sur une seule dose – voie orale						
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 %)	
Études sur une seule dose – voie intraveineuse						
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.
Études sur des doses multiples						
8 hommes (22-43 ans)	400 mg p.o.	3,10 (29 %)	30,9 (11 %)	0,5 (0,5-4,0)	9,6 (11 %)	1 ^{er} jour
	1 fois/jour 5 jours	3,24 (17 %)	33,9 (20 %)	1,5 (0,5-3,0)	15,1 (5 %)	5 ^e jour
10 hommes, 5 femmes (19-41 ans)	400 mg p.o.	3,4 (22 %)	36,7 (13 %)	1,8 (0,75-3,0)	9,3 (12 %)	1 ^{er} jour
	1 fois/jour 10 jours	4,5 (12 %)	48,0 (6 %)	1,0 (0,75-2,5)	12,7 (15 %)	10 ^e jour
9 hommes (20-40 ans)	400 mg	4,1 (39 %)	40,9 (10 %)	1,0 (0,5-2,5)	10,7 (16 %)	1 ^{er} jour
	1 fois/jour	4,1 (28 %)	46,7 (15 %)	1,8 (0,5-3,0)	14,0 (15 %)	7 ^e jour
9 hommes (23-38 ans)	400 mg i.v.	6,6 (30 %)	36,3 (11 %)	0,25	9,3 (17 %)	1 ^{er} 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 ^{er} jour, perfusion de 15 min.
		9 (21 %)	47,4 (20 %)	1,0	10,1 (16 %)	5 ^e 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 ^{er} jour, perfusion de 60 min.
		4,1 (20 %)	37,8 (II %)	1,0	14,7 (16 %)	10 ^e jour, perfusion de 60 min.
20 hommes, 12 femmes (23-74 ans) Degré variable de	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.
		3,5 (41 %)	35,8 (30 %)	0,8 (0,5-2,5)	16,2 (15 %)	C1cr > 30-60 mL/min.
		3,2 (14 %)	43,9 (29 %)	1,5 (0,5-2,5)	14,5 (19 %)	C1cr < 30 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 _{max} (CV) ^a mg/L	ASC (CV) ^a mg*h/L	t _{max} ^b (écart) heures	t _{1/2} (CV) ^a heures	Commentaire
dysfonction rénale						
12 hommes, 4 femmes (22-62 ans) 8 en HD; 8 en DPCA	400 mg p.o.	3,2 (23 %)	40,4 (29 %) ^{c,d}	3,0 (1,0-4,0) ^e	18,7 (25 %) ^e	Clcr < 20 mL/min. et en HD
		4,0 (18 %) ^e	49,6 (25 %) ^{c,d}	2,5 (0,9-4,2) ^e	11,4 (23 %) ^e	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) ^e	30,8 (1,3) ^e	1,5 (0,5-3,0)	11,6 (1,1) ^e	volontaire en bonne santé
		2,6 (1,2) ^e	34,6 (1,2) ^e	1,25 (0,5-2,5)	13,6 (1,2) ^e	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_{(0-24)ÉÉ}.

e Les valeurs sont des moyennes géométriques (ÉT)

Légende : C_{max} = concentration sérique maximale; t_{max} = délai d'obtention de la C_{max}; ASC = aire sous la courbe en fonction du temps; t_{1/2} = 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 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 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. Les concentrations de moxifloxacin dans divers tissus et liquides après l'administration d'une dose de 400 mg par voie orale 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 hématoencéphalique.

Tableau 11 – Concentrations plasmatiques et tissulaires de la moxifloxacin (moyenne ± ÉT) après l'administration par voie orale de 400 mg^a

Tissu ou liquide	N	Concentration tissulaire ou liquidienne (mg/L or µg/g)	Rapport tissu ou liquide:plasma ^b
Appareil respiratoire			
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
Sinus^c			
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
Abdomen			
Tissu abdominal ^d	8	7,6 ± 2,0	2,7 ± 0,8
Exsudat abdominal ^d	10	3,5 ± 1,25	1,6±0,7
Liquide d'abcès	6	2,3 ± 1,5	0,8 ± 0,4
Peau et muscle squelettique			
Liquide des vésicules cutanées	5	2,6 ± 0,9	0,9 ± 0,2
Tissu sous-cutané	6	0,9 ± 0,3 ^e	0,4 ± 0,6
Muscle squelettique	6	0,9 ± 0,3 ^e	0,4 ± 0,1

a. Sauf indication contraire, les concentrations de moxifloxacin ont été mesurées 3 heures après l'administration par voie orale 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 P₄₅₀ 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 (16) 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_{max}) 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.

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_{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 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 moxifloxacin une seule fois. On a comparé la pharmacocinétique de la moxifloxacin 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 moxifloxaciné 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'ASC₂₄, 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 moxifloxaciné (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 moxifloxaciné (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 moxifloxaciné (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 moxifloxaciné 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 moxifloxaciné 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 moxifloxaciné 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 moxifloxaciné ont été réduites de 22 % chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($Cl_{cr} \geq 30$ et ≤ 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 moxifloxacin e 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 moxifloxacin e par voie orale). Après l'administration d'une seule dose de 400 mg de moxifloxacin e par voie orale, l'ASC de la moxifloxacin e 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 moxifloxacin e 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 moxifloxacin e 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 moxifloxacin e une fois par jour pendant 7 jours à des patients en HD ou en DPCA a produit une exposition systémique moyenne (ASC_{EE}) à la moxifloxacin e 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 moxifloxacin e 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 moxifloxacin e 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 moxifloxacin e était associée à un allongement moyen de l'espace Q-T (non corrigé pour la fréquence cardiaque) de 14 ± 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 moxifloxacin e, a été de 7 ± 23 ms ($1,8 \pm 5,6$ %). L'allongement de l'espace Q-Tc a été supérieur à 60 ms chez un patient.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Comprimés Bio-MOXIFLOXACIN :

Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans un contenant hermétiquement fermé, à l'abri de la lumière. Éviter le gel.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés Bio-MOXIFLOXACIN (chlorhydrate de moxifloxacin) à 400 mg

Chaque comprimé pelliculé en forme de capsule d'un rouge fade porte la gravure « M400 » sur une face et rien sur l'autre face. Chaque comprimé renferme 400 mg de moxifloxacin (sous forme de chlorhydrate). Les comprimés sont offerts en flacons de 30 et de 100 comprimés.

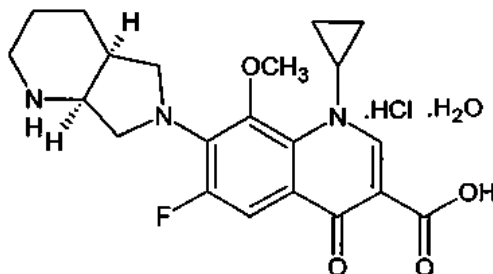
Les comprimés Bio-MOXIFLOXACIN contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et Opadry rose.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

- Nom propre :** chlorhydrate de moxifloxacin monohydraté
- 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 :** C₂₁H₂₄FN₃O₄ HCl
- Masse moléculaire :** 455,91 g/mol
- Formule développée :**



- Propriétés physicochimiques :** Le chlorhydrate de moxifloxacin est une matière solide jaune pâle. Il n'a pas de point de fusion et se décompose à plus de 250 °C. Son pH varie de 3,9 à 4,6. La moxifloxacin est peu soluble dans l'eau et le méthanol, légèrement soluble dans le chlorhydrate et l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'acétone et le toluène. Contrairement aux autres quinolones, la moxifloxacin a une fonction méthoxy en position 8 et un fragment cyclique diazabicyclononyle ayant une configuration S,S en position 7.

ÉTUDES CLINIQUES

Les comprimés Bio-Moxifloxacine à 400 mg ont satisfait les critères de dispense de la démonstration de bioéquivalence comparative au produit de référence canadien, les comprimés Avelox[®] à 400 mg (Bayer Canada Inc.) selon le système BCS (*Biopharmaceutics Classification System*).

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	Nbre de patients	Sexe ^a	Âge moyen ± ÉT (années) ^a
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 ^b É.-U.	Essai ouvert non contrôlé	Réponse Clinique globale de 27 à 31 jours après le traitement ^c	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 ^c	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

^a Les données démographiques portent sur les patients chez qui l'efficacité pouvait être évaluée.

^b Tous les sujets de cet essai ont subi une ponction de l'antre.

^c 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 % ^a
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%

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

^a 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.

^b La réponse bactériologique pour l'essai 0125 a été déterminée à la fin du traitement.

^c 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 ^{bre} de patients	Sexe ^a	Âge moyen ±ET (années) ^a
0124 Europe ^b (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 ^c	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

^a Les données démographiques portent sur les patients chez qui l'efficacité pouvait être évaluée.

^b Europe : Autriche, France, Allemagne, Grèce, Espagne, Suisse, Royaume-Uni

^c 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 évaluables des essais de base sur les EABC

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400 mg 1fois/jour, 5 jours n/N(%)	Médicament comparateur ^a 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%

^a 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 évaluables des essais de base sur les EABC

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400 mg 1 fois/jour, 5 jours n/N (%)	Médicament comparateur ^a 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 %

^a 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 ^a n/N (%)
<i>Haemophilus influenza</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 %)

^a 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	Nbre de patients	Sexe ^a	Âge moyen ± ÉT (années) ^a
0119 Europe ^b , RDM ^c (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
0129	Essai ouvert	Réponse clinique	Moxifloxacine,	196	F : 83 (42 %)	48,9 ± 18,5

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	Nbre de patients	Sexe ^a	Âge moyen ± ÉT (années) ^a
É.-U. (6)	non contrôlé	globale de 14 à 35 jours après le traitement ^d	400 mg 1 fois/jour, 10 jours		H : 113 (58 %)	
0130 É.-U. (7)	Répartition aléatoire, double insu, contrôlé par substance active	Réponse clinique globale de 14 à 35 jours après le traitement ^d	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

^a Les données démographiques portent sur les patients chez qui l'efficacité pouvait être évaluée.

^b Europe : Autriche, Allemagne, Grèce, Italie, Norvège, Suède, Suisse, Royaume-Uni

^c RDM (reste du monde) : Australie, Hong Kong, Indonésie, Israël, Nouvelle-Zélande, Philippines, Afrique du Sud, Taïwan

^d 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 %

^a 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 ^b	107/110 (97 %)	105/109 (96 %)	-4,6 %, 6,5 %

^a 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.

^b 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 évaluable des essais de base sur la PEH

Numéro de l'essai	Moxifloxacine, 400 mg 1 fois/jour, 10 jours n/N (%)	Médicament comparateur ^a n/N (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
0119 ^a	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 ^a	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 ^a	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 ^a	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 ^a	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 %)

^a 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 – Administration par voie intraveineuse

Plan des essais

Tableau 24 – Plan des essais de base sur le traitement séquentiel i.v./oral de la pneumonie extrahospitalière

No de l'essai et pays	Plan de l'essai	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité	Traitement	N ^{bre} de patients	Sexe*	Âge moyen ± ÉT (années)*
100039 Canada, É.-U. (8,9)	Répartition aléatoire, double insu, contrôle par substance active	Réponse clinique de 7 à 30 jours après le traitement	Séquentiel (1 fois/jour, 7 à 14 jours) moxifloxacine, 400 mg par voie i.v., puis moxifloxacine, 400 mg par voie orale	182	F : 82 (45 %) H : 100 (55 %)	62,9 ± 16,1
			Séquentiel (1 fois/jour, 7 à 14 jours) alatrofloxacine, 200 mg par voie i.v., puis trovafloxacine, 200 mg par voie orale	53	F : 84 (47 %) H : 96 (53 %)	60,7 ± 16,8

Tableau 24 – Plan des essais de base sur le traitement séquentiel i.v./oral de la pneumonie extrahospitalière

No de l'essai et pays	Plan de l'essai	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité	Traitement	N ^{bre} de patients	Sexe*	Âge moyen ± ÉT (années)*
			Séquentiel (1 fois/jour, 7 à 14 jours) lévofloxacine, 500 mg par voie i.v., puis lévofloxacine, 500 mg par voie orale	127		
200036 Europe ^b , Israël, Afrique du Sud (9,10)	Répartition aléatoire, essai ouvert, contrôle par substance active	Réponse clinique de 5 à 7 jours après le traitement	Séquentiel (1 fois/jour, 7 à 14 jours) moxifloxacine, 400 mg par voie i.v., puis moxifloxacine, 400 mg par voie orale	258	F : 92 (36 %) H : 166 (64 %)	54,8 ± 20,6
			Séquentiel (7 à 14 jours) amoxicilline, 1000 mg / clavulanate, 200 mg par voie i.v. tid, puis amoxicilline, 500 mg / clavulanate 125 mg par voie orale tid ± clarithromycine, 500 mg par voie orale bid	280	F : 100 (36 %) H : 180 (64 %)	55,4 ± 19,6

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

b Europe : Autriche, Allemagne, Grèce, Italie, Norvège, Suède, Suisse, Royaume-Uni

Légende : bid = deux fois par jour; tid = trois fois par jour; i.v. = intraveineux

Efficacité – Réponse clinique

Tableau 25 – Taux de réponse clinique – Sujets cliniquement évaluables des essais de base sur le traitement séquentiel i.v./oral de la PEH

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400/400 mg par voie i.v./orale 1 fois/jour pendant 7 à 14 jours n/N (%)	Médicament comparateur n/N (%)	Intervalle de confiance de 95 %
100039	157/182(86 %) ^a	161/180(89 %)	-8,9 %, 4,2 %
200036	241/258 (93 %) ^b	239/280 (85 %)	2,9 %, 13,2 %

a Au cours de l'essai 100039, le groupe traité par la moxifloxacine contenait davantage de patients qui souffraient de pneumonie grave ou de pneumonie à *Pseudomonas*, qui présentaient un choc au début de l'essai, qui avaient des antécédents de tabagisme et dont l'état général de santé était médiocre que le groupe témoin. La présence d'une infection grave, le déclin de l'état général de santé et les antécédents de tabagisme étaient des prédicteurs significatifs de l'échec clinique.

b La différence entre les groupes traités par la moxifloxacine des deux essais pour ce qui est des taux de réponse s'explique par le fait que l'évaluation de la réponse clinique a été effectuée plus tôt (de 5 à 7 jours après le traitement) au cours de l'essai 200036 qu'au cours de l'essai 100039 (de 7 à 30 jours après le traitement). Le taux de réponse de 83,7 % à la dernière visite de suivi (de 21 à 28 jours après le traitement) au cours de l'essai 200036 était semblable à celui obtenu à la dernière visite d'évaluation de la réponse clinique au cours de l'essai 100039 (86 %).

Effacité – Réponse clinique

Tableau 26 – Taux de réponse bactériologique – Sujets cliniquement et microbiologiquement évaluables des essais de base sur le traitement séquentiel i.v./oral de la PEH

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400/400 mg par voie i.v./orale 1 fois/jour pendant 7 à 14 jours n/N (%)	Médicament comparateur n/N (%)	Intervalle de confiance de 95 %
100039 ^a	59/75 (79 %) ^a	61/69(88 %)	-21,4 %, 3,0 %
200036	60/64 (94 %) ^b	58/71 (82 %)	1,21 %, 22,91 %

a Les taux de réponse bactériologique donnés pour l'essai 100039 sont pour les voies respiratoires seulement. Si on tient compte tant des voies respiratoires que du sang, le taux de réponse était de 64/80 (80 %) pour la moxifloxacine et de 70/78 (90 %) pour le médicament comparateur.

Tableau 27 – Taux d'élimination des agents pathogènes – Sujets cliniquement et microbiologiquement évaluables des essais de base sur le traitement séquentiel i.v./oral de la PEH

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400/400 mg par voie i.v./orale 1 fois/jour pendant 7 à 14 jours n/N (%)	Médicament comparateur n/N (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
100039	34/39 (87 %)	36/40 (90 %)
200036	29/29 (100 %)	26/32 (82 %)
Données réunies	63/68 (93 %)	62/72 (86 %)
<i>Haemophilus influenzae</i>		
100039	11/13 (85 %)	15/17 (88 %)
200036	12/12 (100 %)	9/10 (90 %)
Données réunies	23/25 (92 %)	24/27 (89 %)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
100039	9/10 (90 %)	13/13 (100 %)
200036	13/13 (100 %)	16/17 (94 %)
Données réunies	22/23 (96 %)	29/30 (97 %)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		
100039	10/11 (91 %)	8/8 (100 %)
200036	3/3 (100 %)	4/5 (80 %)
Données réunies	13/14 (93 %)	12/13 (92 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>		
100039	3/4 (75 %)	5/7 (71 %)
200036	2/3 (67 %)	2/5 (40 %)
Données réunies	5/7 (71 %)	7/12 (58 %)

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^e génération (p. ex. céfuroxime axétile), macrolides, tétracyclines et triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Tableau 28 – 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 29 – 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 ^e génération	25/26 (96 %)	25/26 (96 %)
Résistance aux macrolides ^a	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 %)

^a Les macrolides évalués étaient l'azithromycine, la clarithromycine et l'érythromycine

Tableau 30 – Plan des essais de base sur l'administration séquentielle i.v./orale contre les infections intra-abdominales compliquées

N° de l'essai et pays	Plan de l'essai	Principal critère d'évaluation de l'efficacité	Traitement	Nbre de patients	Sexe ^a	Âge moyen ± ÉT (années) ^a	Score APACHE II ^a
100272 Canada, É.-U. Israël	Répartition aléatoire, double insu, contrôle par substance active	Réponse clinique de 25 à 50 jours après le début du traitement	Séquentiel (1 fois/jour, 5 à 14 jours) moxifloxacine, 400 mg par voie i.v., puis moxifloxacine, 400 mg par voie orale	183	F : 69 (38 %) H : 114 (62 %)	47,4 ± 16,7	6,9 ± 4,2
			Séquentiel (1 fois/jour, 5 à 14 jours) pipéracilline/tazobactam 3,375 g par voie i.v. qid, Puis amoxicilline/clavulanate, 800 mg bid	196	F 65 (33 %) H : 131 (67 %)	45,1 ± 16,5	5,9 ± 4,2
10209 Europeb, Argentine, Brésil, Israël, Mexique, Afrique du Sud	Répartition aléatoire, essai ouvert, contrôle par substance active	Réponse clinique de 28 à 42 jours après le début du traitement	Séquentiel (1 fois/jour, 5 à 14 jours) moxifloxacine, 400 mg par voie i.v., puis moxifloxacine, 400 mg par voie orale	246	F : 98 (40 %) H : 148 (60 %)	48,7 ± 20,4	6,8 ± 6,0
			Séquentiel (5 à 14 jours) ceftriaxone, 2 g par voie i.v. 1 fois/jour + métronidazole, 500 mg tid, puis amoxicilline, 500 mg/clavulanate, 125 mg par voie orale tid	265	F : 108 (41 %) H : 157 (59 %)	47,8 ± 20,5	6,6 ± 6,4

^a Les données démographiques portent sur les patients chez qui l'efficacité pouvait être évaluée (183/339 [54%], 196/342 [57%] pour l'étude 100272; 246/293 [84 %], 265/302 [88 %] pour l'étude 10209).

^b Europe : Autriche, Belgique, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Italie, Pays-Bas, Espagne, Suède, Suisse
Légende : bid = deux fois par jour; tid = trois fois par jour; qid = quatre fois par jour; i.v. = intraveineux

Effficacité – Réponse clinique

Tableau 31 – Taux de réponse clinique – Sujets cliniquement évaluables des essais de base sur le traitement séquentiel i.v./oral des infections intra-abdominales compliquées

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400/400 mg par voie i.v./orale 1 fois/jour pendant 5 à 14 jours n/N (%)	Médicament comparateur n/N (%)	Intervalle de confiance de 95 % pour la différence (Mantel-Haenszel) ^a
100272	146/183 (80 %)	153/196 (78 %)	-7,4, 9,3
10209	199/246 (81 %)	218/265 (82 %)	-8,9, 4,2

Effficacité – Résultats microbiologiques

Tableau 32 – Taux de réponse bactériologique – Sujets cliniquement et microbiologiquement évaluables des essais de base sur le traitement séquentiel i.v./oral des infections intra-abdominales compliquées

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400/400 mg par voie i.v./orale 1 fois/jour pendant 5 à 14 jours n/N (%)	Médicament comparateur n/N (%)	Intervalle de confiance de 95 % pour la différence (Mantel-Haenszel) ^a
100272	117/150 (78 %)	126/163 (77 %)	-9,9, 8,7
10209	131/166 (79 %)	144/177 (81 %)	-10,6, 6,3

a delta de 10 % défini dans le protocole

Tableau 33 – Taux d'élimination des agents pathogènes^a – Sujets cliniquement et microbiologiquement évaluables des essais de base sur le traitement séquentiel i.v./oral des infections intra-abdominales compliquées

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400/400 mg par voie i.v./orale 1 fois/jour pendant 5 à 14 jours n/N (%)	Médicament comparateur n/N (%)
Aérobies Gram positif		
<i>Enterococcus faecalis</i>		
100272	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)
10209	8/9 (88,9 %)	9/14 (64,3 %)
Données réunies	16/20 (80,0 %)	17/29 (58,69 %)
<i>Streptococcus anginosus</i>		
100272	25/34 (73,5 %)	39/48 (81,3 %)
10209	5/7 (71,4 %)	8/8 (100,0 %)
Données réunies	30/41 (73,2 %)	47/56 (83,9 %)
Aérobies Gram négatif		
<i>Escherichia coli</i>		
100272	67/87 (77,0 %)	69/90 (76,7 %)
10209	92/117 (78,6 %)	102/120 (85,0 %)
Données réunies	159/204 (77,9 %)	171/210 (81,4 %)
<i>Proteus mirabilis</i>		
100272	3/4 (75,0 %)	5/5 (100,0 %)
10209	6/7 (85,7 %)	6/9 (66,7 %)
Données réunies	9/11 (81,8 %)	11/14 (78,6 %)
Anaérobies		
<i>Bacteroides fragilis</i>		
100272	35/41 (85,4 %)	36/50 (72,0 %)
10209	30/36 (83,3 %)	28/31 (90,3 %)
Données réunies	65/77 (84,4 %)	64/81 (79,0 %)

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400/400 mg par voie i.v./orale 1 fois/jour pendant 5 à 14 jours n/N (%)	Médicament comparateur n/N (%)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>		
100272	29/36 (80,6 %)	27/38 (71,1 %)
10209	1/2 (50,0 %)	3/3 (100,0 %)
Données réunies	30/38 (78,9 %)	30/41 (73,2 %)
<i>Clostridium perfringens</i>		
100272	6/7 (85,7 %)	3/5 (60,0 %)
10209	2/3 (66,7 %)	6/8 (75,0 %)
Données réunies	8/10 (80,0 %)	9/13 (69,2 %)

a Comprend l'élimination et l'élimination présumée

Infections compliquées de la peau et des annexes – Administration intraveineuse

Plan des essais

Tableau 34 – Plan des essais de base sur l'administration séquentielle i.v./orale contre les infections compliquées de la peau et des annexes

No de l'essai et pays	Plan de l'essai	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité	Traitement	N ^{bre} de patients	Sexe ^c	Âge moyen ± ÉT (années)*
100273 AN ^a /AS/ Israël (11)	Répartition aléatoire, double insu, contrôle par substance active	Réponse clinique de 10 à 42 jours après le traitement (pour l'évaluation de la guérison)	Séquentiel (1 fois/jour, 7 à 14 jours) moxifloxacine, 400 mg par voie i.v., puis moxifloxacine, 400 mg par voie orale	306	F : 62 (34 %) H : 118 (66 %)	52,4 ± 15,9
			Séquentiel (7 à 14 jours) pipéracilline/tazobactam, 3,0/0,375 g par voie i.v. toutes les 6 heures, puis suspension d'amoxicilline /acide clavulanique, 800/114 mg par voie orale bid	311	F : 65 (35 %) H : 122 (65 %)	52,8 ± 15,4
10279 Europe ^b , RDM	Répartition aléatoire, essai ouvert, contrôle par substance active	Réponse clinique de 14 à 28 jours après le traitement	Séquentiel (1 fois/jour, 7 à 21 jours) moxifloxacine, 400 mg par voie i.v., puis moxifloxacine, 400 mg par voie orale	406	F : 142 (45 %) H : 173 (55 %)	54,8 ± 20,6
			Séquentiel (7 à 21 jours) amoxicilline, 1000 mg/ clavulanate, 200 mg par voie i.v. tid, puis, amoxicilline, 500 mg/ clavulanate, 125 mg par voie orale tid	398	F : 119 (38 %) H : 198 (62 %)	51,1 ± 18,3

a AN (Amérique du Nord) : Canada, États-Unis, Mexique; AS (Amérique du Sud) : Argentine, Chili, Pérou

b Europe : Allemagne, Hongrie, Espagne; RDM (reste du monde) : Colombie, Mexique, République Sud-Africaine, Philippines, Taïwan, Israël

c Les données démographiques portent sur les patients chez qui l'efficacité pouvait être évaluée.

Légende : bid = deux fois par jour; tid = trois fois par jour; i.v. = intraveineux

Effacité – Réponse clinique

Tableau 35 – Taux de réponse clinique – Sujets cliniquement évaluables des essais de base sur le traitement séquentiel i.v./oral des infections compliquées de la peau et des annexes^a

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400/400 mg par voie i.v./orale 1 fois/jour n/N ^b (%)	Médicament comparateur n/N (%)	Intervalle de confiance de 95 %
100273	143/180 (79,4 %)	153/187 (81,8 %)	12.04, 3.29 ^c
10279	254/315 (80,6 %) ^b	268/317 (84,5 %)	-9.41, 2.18 ^d

a Une incision chirurgicale a été pratiquée et un drainage ou une excision des débris a été effectué chez 55 % des patients traités par la moxifloxacine et 53 % de ceux traités par le médicament comparateur au cours de ces études. Ces interventions faisaient partie intégrante du traitement pour cette indication.

b n = nombre de cas de guérison clinique; N = nombre total de patients

c delta de 15 % défini dans le protocole par la méthode de Mantel-Haenszel

d delta de 10 % défini dans le protocole par la méthode de Mantel-Haenszel

Effacité – Résultats microbiologiques

Tableau 36 – Taux de réponse bactériologique – Sujets cliniquement et microbiologiquement évaluables des essais de base sur le traitement séquentiel i.v./oral des infections compliquées de la peau et des annexes

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400/400 mg par voie i.v./orale 1 fois/jour n/N ^b (%)	Médicament comparateur n/N (%)	Intervalle de confiance de 95 %
100273	92/119 (77,3)	96/118 (81,4)	-14,8, 5,2
10279	127/167 (76,0)	140/172 (81,4)	-13,0, 4,4

a n = nombre de cas de réponse bactériologique; N = nombre total de patients

Tableau 37 – Taux d'élimination des agents pathogènes – Sujets cliniquement et microbiologiquement évaluables des essais de base sur le traitement séquentiel i.v./oral des infections compliquées de la peau et des annexes

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400/400 mg par voie i.v./orale 1 fois/jour n/N ^b (%)	Médicament comparateur n/N (%)
<i>Enterobacter cloacae</i>		
100273	4/5 (80,0)	1/2 (50,0)
10279	5/6 (83,3)	2/4 (50,0)
Données réunies	9/11 (81,8)	3/6 (50,0)
<i>Escherichia coli</i>		
100273	7/8 (87,5)	11/12 (91,7)
10279	24/30 (80,0)	16/20 (80,0)
Données réunies	31/38 (81,6)	27/32 (84,4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
100273	5/6 (83,3)	4/7 (57,1)
10279	5/5 (100,0)	2/2 (100,0)
Données réunies	10/11 (90,9)	6/9 (66,7)
<i>Staphylococcus aureus</i> (souches sensibles à la méthicilline) ^a		
100273	50/64 (78,1)	47/59 (79,7)
10279	48/59 (81,4)	71/78 (91,0)
Données réunies	98/123 (79,7)	118/137 (86,1)

a La sensibilité à la méthicilline n'a été déterminée qu'au cours de l'essai nord-américain.

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 moxifloxacin, le principe actif de Bio-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 moxifloxacin n'a pas causé de cristallurie au cours d'études sur l'administration de moxifloxacin 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin a produit un allongement plus marqué de l'espace Q-Tc que la moxifloxacin 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 (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). La moxifloxacin est éliminée 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 moxifloxacin en fonction du temps après son administration, à l'état d'équilibre, par voie orale, et le Tableau 10 présente les paramètres pharmacocinétiques de la moxifloxacin (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Absorption et biodisponibilité

Pris par voie orale sous forme de comprimé, le chlorhydrate de moxifloxacin est bien absorbé dans le tube digestif. La biodisponibilité absolue de la moxifloxacin 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 de la 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 de la moxifloxacin aux protéines sériques est d'environ 50 %, indépendamment de la concentration du médicament. Le volume de distribution de la moxifloxacin est d'entre 1,7 et 2,7 L/kg. La 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. Les concentrations de moxifloxacin dans divers tissus et liquides après l'administration d'une dose de 400 mg par voie orale sont résumées au Tableau 11 (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). La vitesse d'élimination de la moxifloxacin des tissus correspond généralement à la vitesse d'élimination du plasma.

Métabolisme

La moxifloxacin est métabolisée par glucuroconjugaison et sulfoconjugaison. Le système du cytochrome P₄₅₀ 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 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. 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, $96 \% \pm 4 \%$ 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 (\pm ÉT) sont respectivement de $12 \pm 2,0$ L/h et de $2,6 \pm 0,5$ L/h.

Populations particulières

Enfants (< 18 ans)

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

Personnes âgées (\geq 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 une dose unique de 200 mg de moxifloxacin par voie orale. L'importance de l'exposition systémique (ASC et C_{max}) 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.

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_{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 moxifloxacin si on tient compte des différences de poids corporel.

Au cours d'une étude, 9 jeunes femmes et 9 jeunes hommes ont reçu une dose unique de 400 mg de moxifloxacin. On a comparé la pharmacocinétique de la moxifloxacin 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 moxifloxacin 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'ASC₂₄, 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 moxifloxacin 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, une dose unique de moxifloxacine a été administrée par voie orale 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 ≤ 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_{ÉÉ}) 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 moxifloxacin (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 moxifloxacin (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 moxifloxacin 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin par voie orale. Les données sur les patients viennent des études cliniques de phase III sur l'administration de 400 mg de moxifloxacin par voie orale. 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin 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 moxifloxacin, a été de 7 ± 23 ms ($1,8 \pm 5,6$ %). Au cours d'une étude sur la pharmacologie clinique de multiples doses de 400 mg de moxifloxacin administrées par voie orale (n = 47), l'allongement moyen de l'espace Q-Tc à l'état d'équilibre (mesuré le 10^e 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 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

MICROBIOLOGIE

In vitro, Bio-MOXIFLOXACIN (chlorhydrate de moxifloxacin) 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 moxifloxacin 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 38 présente l'activité *in vitro* de la moxifloxacine contre des isolats cliniques.

Tableau 38 – Activité *in vitro* de la moxifloxacine contre des isolats cliniques

Espèce	N ^{bre} d'isolats	CMI (mg/L)		
		CMI ₅₀	CMI ₉₀	Écart
MICROORGANISMES GRAM POSITIF				
<i>Enterococcus faecalis</i> ^{a,b}	16	0,25	2	0,26-16
<i>Streptococcus anginosus</i> ^a	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 (CMI de la pénicilline ≥ 2 µg/mL)	348		0,25	0,06-0,25
MICROORGANISMES GRAM NÉGATIF				
<i>Bacteroides fragilis</i> ^a	71	0,5	1	0,03-8
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ^a	52	1	2	0,125-16
<i>Clostridium perfringens</i> ^a	10	0,5	0,5	0,25-0,5
<i>Escherichia coli</i> ^a	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> ^a	10	0,25	0,5	0,25-0,5
AUTRES MICROORGANISMES				

Tableau 38 – Activité *in vitro* de la moxifloxacine contre des isolats cliniques

Espèce	N ^{bre} d'isolats	CMI (mg/L)		
		CMI ₅₀	CMI ₉₀	Écart
MICROORGANISMES GRAM POSITIF				
<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 39. 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 39, **mais leur pertinence clinique demeure inconnue.**

Tableau 39 – Activité *in vitro* de la moxifloxacine dont la portée clinique est inconnue

Espèce	N ^{bre} d'isolats	CMI (mg/L)		
		CMI ₅₀	CMI ₉₀	Écart
<i>Bacteroides fragilis</i> ^a	310		2	0,25-4
<i>Clostridium perfringens</i> ^a	88		0,5	0,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	92		0,5	0,06-0,5
<i>Enterococcus faecalis</i> ^a	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> ^a	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
<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> ^a	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

^a 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 40.

Tableau 40 – Interprétation des CMI

CMI (mg/L)	Interprétation
Épreuves portant sur les entérobactéries et les staphylocoques	
≤ 2,0	Sensible (S)
4,0	Sensibilité intermédiaire (I)
≥ 8,0	Résistant (R)
Épreuves portant sur <i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Haemophilus parainfluenzae</i>^a	
≤ 1,0	Sensible (S)
Épreuves portant sur les espèces des genres <i>Streptococcus</i> (dont <i>Streptococcus pneumoniae</i>)^b et <i>Enterococcus</i>	
≤ 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 41.

Tableau 41 – 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 ^a 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 ^b	0,008-0,03
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 ^c	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 42.

Tableau 42 – Interprétation des diamètres de zones

Diamètre de la zone (mm)	Interprétation
Épreuves portant sur les entérobactéries et les staphylocoques	
≥ 19	Sensible (S)
16-18	Sensibilité intermédiaire (I)
≤ 15	Résistant (R)
Épreuves portant sur <i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Haemophilus parainfluenzae</i>^a	
≥ 18	Sensible (S)
Épreuves portant sur les espèces des genres <i>Streptococcus</i> (dont <i>Streptococcus pneumoniae</i>)^b et <i>Enterococcus</i>	
≥ 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 CO₂ 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 CO₂ 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 43.

Tableau 43 - 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 ^a 25922	28-35
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	28-35
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247 ^b	31-39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 ^c	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 CO₂ 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 CO₂ 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^a. Les CMI obtenues doivent être interprétées selon les critères figurant au Tableau 44.

Tableau 44 – Interprétation des CMI des bactéries anaérobies^a

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'hémine, 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 45.

Tableau 45 – 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)
Épreuves de sensibilité par la méthode de dilution en gélose de référence^a	
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC ^b 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'hémine, 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 moxifloxacin, le principe actif d'Bio-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 moxifloxacin.

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 46).

Tableau 46 – Résultats des études de toxicité aiguë chez les animaux

Espèce	Souche (sexe)	Animaux par groupe	Voie d'administration	DL ₅₀ 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 47, la toxicité de la moxifloxacin 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 47 – 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)

Tableau 47 – 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, 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. NSEN0 de 100 mg/kg chez les femelles ($C_{max} = 0,756$ mg/L) NSEN0 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 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 ₄₅₀ chez les mâles recevant 500 mg/kg; hausse des enzymes P ₄₅₀ 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 ($C_{max} = 0,822$ mg/L) NSEN0 de 20 mg/kg chez les mâles ($C_{max} = 1,48$ 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 ($C_{max} = 2,19$ 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 ($C_{max} = 2,97$ mg/L)

Tableau 47 – Résultats des études de toxicité chronique chez les animaux

Espèce (animaux par groupe)	Dose et voie d'administration	Durée du traitement	Constatations
Singes Rhésus (3 ♂, 3 ♀)	0, 10, 50, 250* mg/kg par gavage * dose réduite à 150 mg/kg à partir du 23 ^e 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. NSENSO : 50 mg/kg (C _{max} = 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. NSENSO : < 100 mg/kg (C _{max} = 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. NSENSO : 15 mg/kg (C _{max} = 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. NSENSO : 15 mg/kg (C _{max} = 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 (C _{max} = 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 _{max} = 9,90 mg/L)

Légende : ALAT = alanine-aminotransférase sérique; ASAT = aspartate-aminotransférase; N-DEM = aminopyrine-N-déméthylase; O-DEM = p-nitroanisol-N-déméthylase; GLDH = glutamatedéshydrogénase; LDH = lactate-déshydrogénase; NSENSO = 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/m²). 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/m²). 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 moxifloxacinine 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/m²), 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/m². A 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.

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

Mutagenèse

La moxifloxacinine 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 moxifloxacinine 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 moxifloxacinine 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 moxifloxacinine est clastogène d'après le test d'aberration chromosomique sur les cellules v79 à une concentration de 300 µg/mL. La moxifloxacinine 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 moxifloxacinine, 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. L'allongement a été peu marqué quand le médicament était administré par voie orale. Aucune arythmie n'a été observée chez des chiens ayant reçu la moxifloxacinine par voie orale.

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 moxifloxacinine 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 moxifloxacin n'avait pas d'effet phototoxique mesurable (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La moxifloxacin 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 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. 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.
9. 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.
10. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 15th Informational Supplement. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne, PA. 2005; Vol. 25, No. 1.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

11. 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.
12. Monographie de produit ^{Pr}AVELOX^{MD}, N° de contrôle de la présentation : 219634, Date de révision : le 7 février 2019.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Bio-MOXIFLOXACIN

Comprimés de chlorhydrate de moxifloxacine

Lisez attentivement ce dépliant avant de commencer à utiliser Bio-MOXIFLOXACIN et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme le dépliant n'est qu'un résumé, il ne pas tous les renseignements pertinents sur le médicament. Discutez de votre trouble médical avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements sur Bio-MOXIFLOXACIN.

Mises en garde et précautions importantes

- Les antibiotiques de la famille des quinolones, tels que Bio-MOXIFLOXACIN, sont associés à des réactions indésirables invalidantes et possiblement persistantes telles que :
 - inflammation d'un tendon (tendinite), rupture d'un tendon
 - lésions aux nerfs (neuropathie périphérique)
 - troubles du cerveau tels que :
 - épilepsie
 - dépression nerveuse
 - confusion
 - autres symptômes

- Les antibiotiques de la famille des quinolones tels que Bio-MOXIFLOXACIN :
 - ont allongé les battements du cœur (allongement de l'espace Q-T).
 - ont entraîné des réactions allergiques graves, y compris la mort.
 - peuvent être associés à un risque accru de tendinite (inflammation d'un tendon).
 - peuvent aggraver la myasthénie grave (un trouble musculaire).
 - peuvent causer une crise épileptique et une dépression nerveuse. Si vous souffrez d'un trouble du cerveau ou de la colonne vertébrale (p. ex. épilepsie), dites-le à votre médecin.
 - peuvent causer des lésions hépatiques que peuvent être mortelles.

- Pour plus d'information et connaître les autres symptômes :
 - Voir la section « **Pour prévenir les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser...** »
 - Voir la section « **Quels sont les effets secondaires possibles de Bio-MOXIFLOXACIN?** »

Adressez-vous à votre médecin pour savoir si Bio-MOXIFLOXACIN vous convient.

À quoi sert Bio-MOXIFLOXACIN?

Votre médecin vous a prescrit Bio-MOXIFLOXACIN parce que vous présentez un certain type d'infection bactérienne. Les antibactériens tels que Bio-MOXIFLOXACIN sont destinés uniquement au traitement des infections bactériennes. Ils ne doivent pas être employés pour traiter les infections virales telles que le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, vous devez suivre les directives à la lettre. Une mauvaise utilisation ou une utilisation prolongée de Bio-MOXIFLOXACIN pourrait favoriser la croissance de bactéries ne pouvant être éliminées par Bio-MOXIFLOXACIN (résistance). Cela signifie que Bio-MOXIFLOXACIN pourrait ne pas fonctionner pour vous à l'avenir. Ne partagez votre médicament avec personne.

Quel est le mode d'action de Bio-MOXIFLOXACIN?

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

Quels sont les ingrédients des comprimés Bio-MOXIFLOXACIN?

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

Ingrédient médicinal : 400 mg de moxifloxacine sous forme de chlorhydrate de moxifloxacine
Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, et Opadry rose.

Formes posologiques des comprimés Bio-MOXIFLOXACIN :

Comprimés : comprimé pelliculé d'un rouge fade, en forme de capsule, portant la gravure « M400 » sur une face et rien sur l'autre.

N'utilisez pas Bio-MOXIFLOXACIN dans les cas suivants :

- Allergie à Bio-MOXIFLOXACIN (chlorhydrate de moxifloxacine) ou à d'autres antibiotiques de la famille des quinolones
- Allergie à l'un des ingrédients du médicament (voir « **Quels sont les ingrédients des comprimés Bio-MOXIFLOXACIN?** »).

Pour prévenir les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser le produit, adressez-vous à votre professionnel de la santé avant d'utiliser Bio-MOXIFLOXACIN. Mentionnez toute condition ou tout problème de santé, dont ce qui suit.

- Rythme cardiaque irrégulier actuel ou antécédents familiaux de rythme cardiaque irrégulier (p. ex. allongement de l'espace Q-T).
- Problèmes cardiaques actuels ou antécédents de problèmes cardiaques, comme une insuffisance cardiaque ou des battements de cœur irréguliers ou lents.
- Faible concentration de potassium dans le sang (voir « **Les médicaments suivants peuvent avoir une interaction avec Bio-MOXIFLOXACIN :** »).
- Antécédents de crises épileptiques
- Grossesse, grossesse prévue ou allaitement.
- Âge de moins de 18 ans.
- Antécédents de troubles des tendons (p. ex. douleur, gonflement ou rupture d'un tendon) associés à l'utilisation d'antibiotique de la famille des quinolones.
- Myasthénie grave, un trouble musculaire.
- Diabète. Bio-MOXIFLOXACIN pourrait affecter la glycémie. Bio-MOXIFLOXACIN peut aussi affecter la glycémie des personnes non diabétiques.

Autres mises en garde que vous devriez connaître :

Modifications de la glycémie

Les médicaments comme Bio-MOXIFLOXACIN peuvent augmenter et réduire la glycémie chez les patients atteints de diabète. De graves cas d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) ayant mené au coma ou au décès ont été associés à des médicaments comme Bio-MOXIFLOXACIN. Si vous souffrez de diabète, mesurez souvent votre glycémie pendant le traitement par Bio-MOXIFLOXACIN.

Pendant le traitement par Bio-MOXIFLOXACIN :

- Évitez de trop vous exposer au soleil ou à des sources artificielles d'éclairage ultraviolet (p. ex. lampes solaires).
 - En cas de coup de soleil ou d'éruptions cutanées, communiquez avec votre médecin.
- Ne prenez pas le volant et n'utilisez pas de machines si vous présentez des étourdissements ou une sensation de tête légère.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les autres produits que vous prenez, dont médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et médicaments de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent avoir une interaction avec Bio-MOXIFLOXACIN
Bio-MOXIFLOXACIN

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

- les antiacides et les suppléments de vitamines/minéraux
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- les antidiabétiques (p. ex. insuline, glyburide, glibenclamide)
- la quinidine, le procaïnamide, l'amiodarone, le sotalol, le cisapride^b, l'érythromycine, les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques et les diurétiques (furosémide, hydrochlorothiazide).

^b n'est plus sur le marché au Canada

Comment prendre Bio-MOXIFLOXACIN :

- Vous devez prendre Bio-MOXIFLOXACIN exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. VOUS NE DEVEZ PAS PRENDRE UNE DOSE SUPÉRIEURE À LA DOSE PRESCRITE.
- Bio-MOXIFLOXACIN peut être pris avec ou sans nourriture.
- Buvez beaucoup pendant le traitement par Bio-MOXIFLOXACIN.
- Si le médecin décide de mettre fin au traitement, vous devez jeter tous les comprimés Bio-MOXIFLOXACIN restants.

Dose habituelle :

- Prenez un comprimé Bio-MOXIFLOXACIN à 400 mg une fois par jour.
- Avalez le comprimé Bio-MOXIFLOXACIN entier avec une gorgée d'eau. Il ne faut ni écraser ni croquer le comprimé Bio-MOXIFLOXACIN.
- Si vous prenez des antiacides ou des suppléments de vitamines/minéraux contenant du magnésium ou de l'aluminium, prenez Bio-MOXIFLOXACIN au moins 4 heures avant ou 8 heures après la prise de ces produits.
- Le traitement par Bio-MOXIFLOXACIN dure en général de 5 à 10 jours. VOUS DEVEZ SUIVRE LE TRAITEMENT JUSQU'AU BOUT, MÊME SI VOUS COMMENCEZ À VOUS SENTIR MIEUX.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez 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.

Quels sont les effets secondaires possibles de Bio-MOXIFLOXACIN?

Tous les médicaments, y compris Bio-MOXIFLOXACIN, peuvent avoir des effets secondaires mais ceux-ci ne surviennent pas chez tout le monde.

La liste ci-dessous des effets secondaires possibles de Bio-MOXIFLOXACIN n'est pas exhaustive. En cas d'effet secondaire qui ne figure pas ici, ou si votre état s'aggrave ou ne s'améliore pas :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la section « **Pour prévenir les effets secondaires...** ».

Cessez de prendre Bio-MOXIFLOXACIN et communiquez avec votre médecin dans les cas suivants :

- a) Vous présentez des symptômes de réaction allergique tels que :
 - éruptions cutanées, urticaire, ampoules et autres réactions cutanées
 - gonflement de la bouche, de la gorge ou des extrémités
 - difficulté à respirer
 - battements de cœur irréguliers ou rapide, évanouissements
- b) Vous présentez des douleurs, un gonflement ou une rupture d'un tendon :
 - prenez du repos
 - évitez l'exercice physique

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

- c) Vous présentez une neuropathie (lésions aux nerfs), dont les symptômes sont :
- douleur, sensation de brûlure, picotements, engourdissement ou faiblesse
- d) Vous présentez une diarrhée grave (sanglante ou aqueuse), qu'il y ait ou non :
- fièvre
 - douleur à l'estomac ou sensibilité

Il se pourrait que vous présentiez une colite à *Clostridium difficile* (inflammation intestinale). Consultez immédiatement un médecin.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

Autres effets secondaires :

- changement ou aggravation de la vision; consultez immédiatement un médecin ou un spécialiste de la vue.
- nausée, étourdissements
- aggravation de la myasthénie grave (un trouble musculaire), dont les symptômes sont :
 - faiblesse
 - difficulté à marcher ou à avaler; chute des paupières

N'utilisez pas Bio-MOXIFLOXACIN si vous présentez :

- des problèmes de santé mentale, telles que :
 - confusion, maux de tête, tremblements
 - hallucinations, dépression, agitation
 - difficulté à dormir, anxiété, nervosité, pensées suicidaires
 - Si vous avez des idées suicidaires, communiquez avec votre médecin.

Effets secondaires qui disparaissent spontanément :

- Sensation de tête légère
- insomnie (difficulté à dormir)
- cauchemars

Si un des effets secondaires ci-dessus est grave, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

Effet/symptôme	Parlez-en avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare			
Battements de cœur irréguliers ou évanouissements			✓
Problèmes de santé mentale : <ul style="list-style-type: none"> • anxiété • confusion • dépression • sensation d'agitation • agitation ou nervosité • pensées ou gestes suicidaires • hallucinations • incapacité de penser clairement ou de fixer son attention • perte de mémoire • paranoïa ou perte de contact avec la réalité 			✓
Troubles neurologiques : <ul style="list-style-type: none"> • crises épileptiques/convulsions • tremblements 		✓	
Effets secondaires sur le système nerveux : <ul style="list-style-type: none"> • symptômes de neuropathie (lésions aux nerfs); engourdissement, picotements, douleur, sensation de brûlure ou faiblesse 			✓
Augmentation de la pression à l'intérieur du crâne : <ul style="list-style-type: none"> • vision floue ou double • maux de tête • nausées 		✓	
Douleur, inflammation ou rupture d'un tendon			✓

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

Effet/symptôme	Parlez-en avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Symptômes d'une réaction allergique (pouvant entraîner la mort) : <ul style="list-style-type: none"> • éruption cutanée • urticaire • battements de cœur rapides • difficulté à respirer • difficulté à avaler • gonflement du visage, des lèvres ou de la langue 			✓
Troubles hépatiques accompagnés de symptômes comme jaunissement de la peau et/ou des yeux, nausées, douleur abdominale, urines foncées et selles pâles			✓
Symptômes de troubles intestinaux graves (colite à <i>Clostridium difficile</i>) : <ul style="list-style-type: none"> • diarrhée persistante • diarrhée sanglante ou aqueuse • douleurs/crampes abdominales ou de l'estomac • sang/mucus dans les selles 			✓
Très rare			
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : <ul style="list-style-type: none"> • modification de l'humeur • modification de la vision • confusion • étourdissements • battements de cœur rapides • sensation d'évanouissement imminent • mal de tête • faim • tremblements • sudation • faiblesse 	✓		

Si vous présentez un symptôme troublant ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui entrave vos activités quotidiennes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

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

Bio-MOXIFLOXACIN

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

On doit conserver les comprimés Bio-MOXIFLOXACIN à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans un contenant hermétiquement fermé, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe. Ne pas congeler les comprimés.

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

Pour en savoir plus au sujet de Bio-MOXIFLOXACIN :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie de produit complète rédigée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements sur le médicament pour le patient en visitant le site web de Santé Canada (www.santecanada.gc.ca).

Ce document ainsi que la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le commanditaire :

Biomed Pharma

+1 (888) 731-6703

info@biomed-pharma.ca

Ce feuillet a été préparé par Biomed Pharma

Date de révision: 6 septembre 2019