

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA (LES) FORME(S) PHARMACEUTIQUE(S), LE(LES)
DOSAGE(S) DU(DES) MÉDICAMENTS, LA(LES) VOIE(S) D'ADMINISTRATION, LE(LES)
TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS
MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
AT - Autriche	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Allemagne	Actira 400 mg - Filmlipetten	400 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
BE - Belgique	Bayer AG 51368 Leverkusen Allemagne	ACTIRA 400 MG	400 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
DE - Allemagne	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Allemagne	Actira 400 mg Filmlipetten	400 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
DK - Danemark	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Allemagne	Actira	400 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
EL - Grèce	Bayer plc Bayer Schering Pharma Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Royaume-Uni	Proflox	400 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
ES - Espagne	QUÍMICA FARMACEUTICA BAYER, S. L. Av. Baix Llobregat, 3 y 5 08970 Sant Joan Despi - Barcelona Espagne	ACTIRA 400 mg comprimidos recubiertos con película	400 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
FI - Finlande	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Allemagne	Actira	400 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

IT - Italie	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. Viale Shakespeare, 47 00144 Roma Italie	ACTIRA	400 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
LU - Luxembourg	Bayer Healthcare AG 51368 Leverkusen Allemagne	Actira	400 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
PT - Portugal	Bayer AG 51368 Leverkusen Allemagne	Actira	400 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
SE - Suède	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Allemagne	Actira	400 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA NOTICE PRESENTEES PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

Introduction

Actira en comprimés pelliculés contient 400 mg de moxifloxacine sous forme d'hydrochlorure. Actira est approuvé pour le traitement des infections bactériennes suivantes, si elles sont dues à des bactéries sensibles à la moxifloxacine:

- exacerbation aiguë de la bronchite chronique
- pneumonies communautaires à l'exception des cas sévères
- sinusites bactériennes aiguës (correctement diagnostiquées).

Les comprimés doivent être pris par voie orale, une fois par jour, pendant une période allant jusqu'à 10 jours en fonction de l'indication. Dans les essais cliniques, les comprimés ont été étudiés sur des durées de traitement jusqu'à 14 jours. Actira a été approuvé initialement en juin 1999.

La présente procédure est une saisine formée à la suite d'une procédure de reconnaissance mutuelle (PRM) concernant la demande de modification ci-dessus, présentée pour Actira sous forme de comprimés pelliculés à l'Allemagne en tant qu'État membre de référence et aux États membres concernés Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, Grèce, Italie, Luxembourg, Portugal et Suède, le 5 décembre 2006. Cette procédure de modification par PRM a débuté le 7 décembre 2006.

La demande DE/H/158/01/II/32 de modification par PRM concernait une extension de l'indication pour y inclure le traitement de maladies inflammatoires pelviennes (MIP) légères à modérées, c'est-à-dire des infections du tractus génital supérieur, notamment les salpingites et les endométrites.

Des objections et des inquiétudes concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi d'Actira dans l'indication proposée ont été soulevées au cours de la procédure de modification par PRM. Au regard de ces inquiétudes, la Belgique a considéré au cours de la PRM qu'un rapport bénéfices/risques positif n'avait pas été démontré et que des preuves plus solides doivent être présentées pour l'octroi de l'indication faisant l'objet de la demande.

Ces inquiétudes n'ayant pas été résolues au cours de la procédure de modification, une saisine officielle d'arbitrage conformément à l'article 6, paragraphe 12, du règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission a été notifiée par la Belgique au CHMP, le 19 octobre 2007.

Les principaux sujets d'inquiétude non résolus identifiés par la Belgique concernaient, en termes d'efficacité, l'émergence de souches de *N. gonorrhoeae* résistantes à la moxifloxacine et la faisabilité du traitement dans l'indication proposée dans la pratique clinique. Concernant la sécurité d'emploi, les sources d'inquiétude étaient la durée prolongée du traitement, le risque d'effets sur le cartilage chez les patientes jeunes et le risque de prolongation QT.

La procédure de saisine a débuté le 15 novembre 2007, avec l'adoption d'une liste de questions du CHMP, que les titulaires des autorisations de mise sur le marché sont invités à traiter.

Efficacité

Il est devenu évident, au cours de la modification précédant cette saisine, qu'une thérapie empirique des MIP utilisant la moxifloxacine doit être évitée, en raison de la forte proportion de *N. gonorrhoeae* résistant à la moxifloxacine et à d'autres quinolones. Cependant, il s'est posé la question de savoir si cela ne pouvait pas être compatible avec la pratique clinique.

L'examen des lignes directrices et des données cliniques d'efficacité disponibles a montré que la moxifloxacine peut être utilisée pour le traitement des MIP dans le sens d'une monothérapie, uniquement après mise à disposition de résultats de tests microbiologiques. Dans la pratique clinique, ces cas se limitent en général aux situations dans lesquelles une association avec un agent approuvé, actif contre *N. gonorrhoeae* résistant aux fluoroquinolones, est impossible ou en cas d'échec thérapeutique d'un autre traitement.

Le CHMP a estimé qu'en raison de l'émergence de souches de *N. gonorrhoeae* résistant aux fluoroquinolones, la moxifloxacine ne doit pas être utilisée en monothérapie empirique contre des MIP légères à modérées, à moins qu'une résistance à la moxifloxacine puisse être exclue. Dans la pratique clinique, cela signifierait que la moxifloxacine doit être utilisée en association avec un agent approuvé, actif contre les *N. gonorrhoeae* résistant aux fluoroquinolones (p. ex. une céphalosporine) pour un traitement empirique des MIP, à moins que des *N. gonorrhoeae* résistant à la moxifloxacine puissent être exclus.

Pour couvrir tous les agents étiologiques des MIP, une association avec une autre classe d'antibiotiques, telle que les céphalosporines (p. ex. ceftriaxone 250 mg par voie intramusculaire (IM) en dose unique) doit être administrée de façon empirique, ce qui serait similaire à d'autres traitements associés recommandés.

Bien que la monothérapie soit bien connue pour augmenter l'observance du traitement, celle-ci ne serait pas diminuée par cet exemple de traitement en association, puisque la céphalosporine proposée ne devrait être administrée qu'une seule fois lors de la visite du médecin et seule la moxifloxacine devrait être poursuivie par voie orale. Bien qu'il soit reconnu qu'environ 95% des femmes souffrant de MIP seraient « surtraitées » par une telle association, ce fait prime sur le risque potentiel de ne pas traiter près de 5% d'une population essentiellement très jeune, qui pourrait développer de graves séquelles à long terme.

Sécurité

Dans cette procédure de saisine, le CHMP a examiné avec attention le risque de prolongation QT plus fréquente chez les femmes, du fait de la durée de traitement prolongée pour les MIP (14 jours contre 5 à 10 jours), le risque de co-administration avec d'autres substances modifiant le QT et d'éventuels effets indésirables sur le cartilage dans la population traitée.

La prolongation QT est un effet indésirable connu de la moxifloxacine. Les données disponibles n'ont démontré aucune augmentation de la morbidité cardiaque liée au traitement par la moxifloxacine par voie orale, par rapport au traitement par l'antibiotique de comparaison, en particulier dans une population de femmes plus jeunes, bien que dans d'autres essais la prolongation de l'intervalle QT et des torsades de pointes aient été plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes. Les femmes souffrant de MIP sont en général des femmes jeunes, avec peu de maladies sous-jacentes et peu de traitements concomitants. L'analyse de la fréquence des événements cardiaques indésirables n'a révélé aucun sous-groupe spécial de patientes MID, pour lesquelles la moxifloxacine présente un risque supérieur à celui des traitements de comparaison.

Le CHMP a estimé qu'en général les femmes traitées pour des MIP pendant une durée allant jusqu'à 14 jours ne présentent pas de risque accru d'événements cardiaques indésirables, par comparaison avec une durée de traitement plus courte dans les autres indications.

En ce qui concerne les événements cardiaques indésirables en général, aucune différence n'a été observée entre une durée de traitement par la moxifloxacine courte (jusqu'à 5 jours) et longue (jusqu'à 15 jours). De plus, le risque de prolongation QT est déjà suffisamment pris en compte dans le document d'informations sur le produit et fera l'objet d'un suivi approprié de la part du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la surveillance post-commercialisation.

Le CHMP a considéré que la prolongation QT dans les MIP doit toutefois être soigneusement traitée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans les futurs rapports périodiques d'innocuité. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'est engagé à surveiller cet événement indésirable dans les prochains rapports périodiques d'innocuité et à fournir un plan de gestion des risques mis à jour, tenant compte de la nouvelle indication MIP légères à modérées.

En raison du risque potentiel d'effets indésirables sur le cartilage des patientes âgées de moins de 18 ans et du fait que les MIP touchent surtout des femmes jeunes, la formulation existante de la contre-indication chez les enfants et les adolescents a été précisée, pour indiquer notamment qu'Actira est contre-indiqué chez les patientes âgées de moins de 18 ans.

Globalement, le CHMP a reconnu que le rapport bénéfice/risque de la moxifloxacine dans l'indication MIP sur une durée de 14 jours est positif. Les informations et recommandations concernant les mesures à prendre avant de prescrire la moxifloxacine sont correctement traitées dans les rubriques « contre-indications » et « mises en garde - précautions d'emploi » du résumé des caractéristiques du produit et de la notice.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA NOTICE

- Le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 6, paragraphe 12, du règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission, pour Actira et les dénominations associées (voir annexe I).

- Le comité a estimé que des données solides sont disponibles, montrant l'efficacité d'Actira dans l'indication « *Traitement des maladies inflammatoires pelviennes (MIP) légères à modérées, c'est-à-dire des infections du tractus génital supérieur, notamment des salpingites et des endométrites* »; cependant, en raison de la résistance émergente de *N. gonorrhoeae*, la moxifloxacine ne doit pas être utilisée en monothérapie empirique, à moins que des *N. gonorrhoeae* résistant à la moxifloxacine puissent être exclus.

- Le comité a considéré qu'aucun autre problème de sécurité n'était attendu pour l'indication revendiquée, par comparaison avec les indications approuvées antérieurement.

- Au regard des données d'efficacité et de sécurité présentées, le comité a estimé que le rapport bénéfice/risque pour Actira et les dénominations associées, dans le « *Traitement des maladies inflammatoires pelviennes (MIP) légères à modérées, c'est-à-dire des infections du tractus génital supérieur, notamment des salpingites et des endométrites* », avec les restrictions concernant la monothérapie empirique, était favorable.

- Par conséquent, le CHMP a recommandé la modification du résumé des caractéristiques du produit, paragraphes 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 5.1 et 5.2, ainsi que des paragraphes correspondants de la notice, tels que présentés en annexe III, pour Actira et les dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

**MODIFICATIONS DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ET DE LA NOTICE
(SECTIONS UTILES UNIQUEMENT)**

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

[Nom de fantaisie] 400 mg, comprimé pelliculé, est indiqué dans le traitement des infections bactériennes suivantes :

- exacerbations aiguës de bronchite chronique,
- pneumonies communautaires à l'exception des formes sévères,
- sinusites aiguës bactériennes (correctement documentées).
- infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée (y compris salpingites et endométrites), non associées à un abcès tubo-ovarien ou pelvien.

[Nom de fantaisie] 400 mg comprimé pelliculé est déconseillé en monothérapie dans le traitement des infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée ; [Nom de fantaisie] 400 mg comprimé pelliculé doit être administré en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple, une céphalosporine) en raison de l'augmentation du taux de résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la moxifloxacine, sauf si une telle résistance peut être exclue (Voir rubrique 4.4 et 5.1).

[Nom de fantaisie] 400 mg, comprimé pelliculé, est indiqué dans le traitement des infections citées ci-dessus, causées par les bactéries sensibles à la moxifloxacine.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie (Adulte)

Un comprimé pelliculé à 400 mg une fois par jour.

Insuffisant rénal/ insuffisant hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le patient ayant une insuffisance rénale y compris sévère, et chez le patient en dialyse chronique c'est à dire sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (voir Rubrique 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

Les données actuelles sont insuffisantes chez les patients insuffisants hépatiques (voir Rubrique 4.3 « Contre-indications »).

Autres populations particulières

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le sujet âgé et chez le patient de faible poids corporel.

Enfants et adolescents

La moxifloxacine est contre-indiquée chez les enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans).

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la moxifloxacine chez les enfants et les adolescents n'a pas été établie (voir rubrique 4.3. « Contre-indications »).

Mode d'administration

Le comprimé pelliculé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide et peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Durée d'administration

La durée recommandée du traitement par [Nom de fantaisie] 400 mg, comprimés pelliculés, est la suivante :

- exacerbations aiguës de bronchite chronique : 5-10 jours
- pneumonies communautaires : 10 jours
- sinusites aiguës : 7 jours

- infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée : 14 jours

Les essais cliniques ont porté sur une durée maximale de traitement par [Nom de fantaisie] 400 mg comprimés pelliculés de 14 jours.

La dose recommandée (400 mg par jour) et les durées de traitement pour chaque indication ne doivent pas être dépassées.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la moxifloxacine, aux autres quinolones ou à l'un de ses excipients,
- Grossesse et allaitement (voir Rubrique 4.6 « Grossesse et allaitement »),
- Patients âgés de moins de 18 ans,
- Antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone.

Lors d'investigations précliniques et d'études cliniques menées chez l'homme, des modifications de l'activité électrophysiologique cardiaque, sous forme d'un allongement de l'intervalle QT, ont été observées avec la moxifloxacine. Pour ces raisons, la moxifloxacine est donc contre indiquée chez les patients présentant :

- un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT,
- des troubles hydroélectrolytiques, en particulier une hypokaliémie non corrigée,
- une bradycardie cliniquement significative,
- une insuffisance cardiaque par réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche cliniquement significative,
- des antécédents de troubles du rythme cliniquement significatifs.

La moxifloxacine ne doit pas être utilisée en même temps que d'autres molécules provoquant un allongement de l'intervalle QT (voir également Rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Compte tenu de données cliniques limitées, la moxifloxacine est également contre-indiquée chez les patients insuffisants hépatiques sévères (*Child Pugh C*) et chez les patients ayant un taux de transaminases 5 fois supérieur à la normale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Des réactions d'hypersensibilité et allergiques ont été rapportées dès la première prise avec les fluoroquinolones, y compris la moxifloxacine. Des réactions anaphylactiques, y compris lors de la première prise, peuvent conduire à un choc engageant le pronostic vital. Il convient dès lors d'arrêter immédiatement le traitement par moxifloxacine et de mettre en route un traitement adapté (par exemple, traitement du choc).
- La moxifloxacine entraîne un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme de certains patients. L'analyse d'électrocardiogrammes réalisés lors du programme de développement clinique montre sous moxifloxacine un allongement de l'intervalle QTc de 6 msec \pm 26 msec, soit 1,4% comparé à la valeur basale.

Les médicaments hypokaliémisants doivent être utilisés avec précaution chez les patients traités par moxifloxacine.

La moxifloxacine sera utilisée avec prudence chez les patients présentant des conditions pro-arythmogènes telle qu'une ischémie aiguë myocardique ou un allongement de l'intervalle QT ce qui peut contribuer à une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire (incluant les torsades de pointes) et un arrêt cardiaque (voir aussi la rubrique 4.3. « contre-indications »).

L'allongement de l'intervalle QT paraît dose-dépendant. Aussi, la dose recommandée ne devra pas être dépassée.

Le bénéfice d'un traitement par moxifloxacine, particulièrement pour le traitement d'infections de faible sévérité, doit être mis en balance avec les informations contenues dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

- En cas de survenue d'arythmie cardiaque avec la moxifloxacin, le traitement doit être arrêté et un ECG de contrôle effectué.
- Des cas d'hépatites fulminantes pouvant aboutir à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec la moxifloxacin (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de consulter leur médecin avant de poursuivre le traitement si les symptômes ou des signes d'hépatite fulminante tels qu'une asthénie d'apparition rapide associée à un ictère, des urines foncées, une tendance au saignement ou une encéphalopathie hépatique, apparaissent. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés en cas d'apparition de symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique.
 - Les quinolones sont connues pour favoriser la survenue de convulsions. La moxifloxacin doit être utilisée avec précaution chez des patients présentant des troubles du système nerveux central susceptibles de prédisposer à des convulsions ou d'abaisser le seuil épileptogène.
 - Des cas de colites associées aux antibiotiques (dont les colites pseudomembraneuses) ont été rapportés en association avec l'administration d'antibiotiques à large spectre dont la moxifloxacin; il est donc important d'évoquer ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée sévère pendant ou après un traitement par moxifloxacin. Dans cette situation, des mesures thérapeutiques adéquates doivent être initiées immédiatement. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre indiqués dans cette situation.
 - Un traitement par quinolones dont la moxifloxacin peut provoquer inflammation et rupture de tendon, particulièrement chez le sujet âgé et chez les patients sous corticothérapie. Au premier signe de douleur ou d'inflammation, les patients doivent interrompre le traitement par moxifloxacin et mettre au repos le(s) membre(s) atteint(s).
 - Les patients âgés présentant un trouble de la fonction rénale doivent utiliser la moxifloxacin avec précaution s'ils ne peuvent s'hydrater correctement car la déshydratation peut augmenter le risque d'insuffisance rénale.
 - En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté rapidement.
 - Des réactions de photosensibilité ont été observées chez des patients traités par quinolones. Cependant, les études ont montré que le risque d'induire une photosensibilité serait plus faible avec la moxifloxacin. Toutefois, les patients doivent être informés d'éviter l'exposition aux rayons UV ou une exposition solaire forte et/ou prolongée pendant leur traitement par moxifloxacin.
 - Les patients ayant des antécédents familiaux ou un déficit acquis en glucose-6-phosphate déshydrogénase sont prédisposés à la survenue de réaction hémolytique lors d'un traitement par quinolones. Ainsi, la moxifloxacin doit donc être administrée avec prudence chez ce type de patients.
 - Ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.
 - Un traitement par [Nom de fantaisie] 400 mg comprimé pelliculé est déconseillé chez les patients ayant une infection gynécologique haute compliquée (par exemple, associée à un abcès tubo-ovarien ou pelvien) pour laquelle un traitement par voie intraveineuse est indiqué.
 - Les infections gynécologiques hautes peuvent être dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux fluoroquinolones. Aussi, la moxifloxacin en traitement empirique doit être administrée en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple, une céphalosporine), sauf si une résistance à la moxifloxacin peut être exclue. Si aucune amélioration clinique n'est observée après 3 jours de traitement, le traitement devra être réévalué.
 - L'utilisation de la moxifloxacin est contre-indiquée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3.) en raison d'effets indésirables observés sur le cartilage de jeunes animaux (Voir rubrique 5.3).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe Pharmaco-thérapeutique: antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, code ATC: J01MA 14.

Mécanisme d'action

La moxifloxacin est active *in vitro* sur un grand nombre de bactéries à Gram négatif et à Gram positif.

L'activité bactéricide de la moxifloxacin résulte de l'inhibition des topoisomérases II (ADN gyrase) et topoisomérase IV nécessaires à la réplication, à la transcription et à la réparation de l'ADN bactérien.

Il semble que le groupement C8-méthoxy contribue à renforcer l'activité et à exercer une moindre sélection de mutants résistants chez les bactéries à Gram positif comparativement à ce qui est observé sur le groupement C8-H. La présence du volumineux substituant bicycloamine en position C-7 empêche un efflux actif associé aux gènes *norA* ou *pmrA* observés chez certaines bactéries à Gram positif.

Les études pharmacodynamiques montrent que l'activité bactéricide de la moxifloxacin est concentration-dépendante. Les concentrations minimales bactéricides (CMB) sont voisines des concentrations minimales inhibitrices (CMI).

Interférence avec les cultures bactériennes

Un traitement par moxifloxacin peut entraîner une inhibition de la croissance bactérienne et des cultures faussement négatives pour la recherche de *Mycobacterium* sp.

Effet sur la flore intestinale humaine

Après administration orale de moxifloxacin chez des volontaires, les modifications suivantes de la flore intestinale ont été observées : diminution d' *Escherichia coli*, *Bacillus* sp., *Enterococcus* sp et *Klebsiella* sp., ainsi que des anaérobies *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium* sp., *Eubacterium* sp. et *Peptostreptococcus* sp.; augmentation de *Bacteroides fragilis*. Le retour à la normale se fait en deux semaines.

Mécanisme de résistance

Les mécanismes de résistance inactivant les pénicillines, les céphalosporines, les aminosides, les macrolides, et les tétracyclines n'interfèrent pas avec l'activité antibactérienne de la moxifloxacin. Les autres mécanismes de résistance comme ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents, par exemple, pour *Pseudomonas aeruginosa*) et les mécanismes d'efflux, peuvent également altérer la sensibilité de ces bactéries à la moxifloxacin.

La résistance *in vitro* à la moxifloxacin se développe lentement par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles des topoisomérases II, ADN gyrase et topoisomérase IV. La moxifloxacin est peu affectée par les mécanismes d'efflux actifs des microorganismes à Gram positif. Une résistance croisée est observée avec d'autres fluoroquinolones. Toutefois, comme chez certaines espèces bactériennes à Gram positif, la moxifloxacin inhibe avec la même activité les topoisomérases II et IV ; ces espèces peuvent être résistantes à d'autres quinolones, mais rester sensibles à la moxifloxacin.

Sensibilité in vitro

Concentrations critiques de l'EUCAST pour la moxifloxacin (31 janvier 2006) :

Microorganismes	Sensible	Résistant
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus Groupes A, B, C, G</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella Catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Concentrations critiques non liées à l'espèce*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
* Les concentrations critiques non liées à l'espèce bactérienne ont été déterminées principalement sur la base des données de pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles ne sont à utiliser que pour les espèces n'ayant pas de concentration critique propre à l'espèce et ne doivent pas être utilisées vis-à-vis d'espèces pour lesquelles des critères d'interprétation restent encore à déterminer (anaérobies à Gram-négatif).		

Les concentrations critiques fixées par le « Clinical and Laboratory Standards Institute™ » (CLSI), anciennement NCCLS, sont présentées dans le tableau ci-dessous pour la détermination des CMI (mg/l) ou pour les tests selon la méthode des disques par diffusion en milieu gélosé (diamètre [mm]) à l'aide d'un disque de 5 microgrammes de moxifloxacin.

Concentrations critiques et tests selon la méthode des disques par diffusion en milieu gélosé pour *Staphylococcus spp.* et les microorganismes à croissance difficile (M100-S17, 2007) et pour les anaérobies (M11-A7, 2007) du « Clinical and Laboratory Standards Institute™ » (CLSI) :

Micro-organismes	Sensible	Intermédiaire	Résistant
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	2 mg/l 15-17 mm	≥ 4 mg/l ≤ 14 mm
<i>Haemophilus spp.</i>	≤ 1 mg/l ≥ 18 mm	- -	- -
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	1 mg/l 21-23 mm	≥ 2 mg/l ≤ 20 mm
Anaérobies	≤ 2 mg/l	4 mg/l	≥ 8 mg/l

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères.

Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classes

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES :

Aérobies à Gram positif

Gardnerella vaginalis

*Staphylococcus aureus** (mécicilline sensible)

Streptococcus agalactiae (Groupe B)

Groupe de *Streptococcus milleri* * (*S. anginosus*, *S. constellatus* and *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes** (groupe A)

Aérobies à Gram négatif

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus parainfluenzae**

*Klebsiella pneumoniae**#

Moraxella (Branhamella) catarrhalis *

Anaérobies

Fusobacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Prevotella spp.

Autres

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae**

*Chlamydia trachomatis**

Coxiella burnetii

Legionella pneumophila

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma hominis

*Mycoplasma pneumoniae**

ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES :

(Résistance acquise $\geq 10\%$)

Aérobies à Gram positif

Staphylococcus aureus (mécicilline résistant)⁺

Aérobies à Gram négatif

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca

*Neisseria gonorrhoeae**⁺

ESPECES NATURELLEMENT RÉSISTANTES

Aérobies à Gram négatif

Pseudomonas aeruginosa

*Activité démontrée de façon satisfaisante sur les souches sensibles dans les indications cliniques approuvées au cours des études cliniques

#Souches productrices de BLSE (Béta-lactamases à spectre étendu) habituellement résistantes aux fluoroquinolones.

⁺Prévalence de la résistance bactérienne > 50% dans un ou plusieurs pays.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et biodisponibilité :

Après administration orale, l'absorption de la moxifloxacin est rapide et pratiquement totale. La biodisponibilité absolue est de l'ordre de 91%.

La pharmacocinétique est linéaire pour des doses uniques allant de 50 à 800 mg, et jusqu'à 600 mg, une fois par jour pendant 10 jours. Après administration d'une dose orale de 400 mg, le pic de concentration de 3,1 mg/l est atteint dans les 0,5 à 4 heures suivant l'administration. Les concentrations plasmatiques maximales et minimales à l'état d'équilibre (400 mg une fois par jour) sont respectivement de 3,2 et 0,6 mg/l. A l'état d'équilibre, l'exposition entre deux administrations est approximativement 30% plus élevée qu'après la 1^{ère} dose.

Distribution :

La moxifloxacin est distribuée rapidement dans les compartiments extravasculaires. Après une dose de 400 mg, l'AUC est de 35 mg.h/l. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est approximativement de 2 l/kg. Les expérimentations *in vitro* et *ex vivo* ont montré une liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 40 à 42%, indépendante de la concentration. La moxifloxacin est essentiellement liée à l'albumine sérique.

Au pic, les concentrations suivantes (moyenne géométrique) ont été observées après administration orale d'une dose unique de 400 mg :

Tissu	Concentration	Rapport site/plasma
Plasma	3.1 mg/l	-
Salive	3.6 mg/l	0.75-1.3
Liquide de bulle	1.6 ¹ mg/l	1.7 ¹
Muqueuse bronchique	5.4 mg/kg	1.7-2.1
Macrophages alvéolaires	56.7 mg/kg	18.6-70.0
Liquide alvéolaire	20.7 mg/l	5-7
Sinus maxillaire	7.5 mg/kg	2.0
Sinus ethmoïdal	8.2 mg/kg	2.1
Polypes nasaux	9.1 mg/kg	2.6
Liquide Interstitiel	1.0 ² mg/l	0.8-1.4 ^{2,3}
Appareil génital féminin*	10.2 ⁴ mg/kg	1.72 ⁴

* Administration intraveineuse d'une dose unique de 400 mg

¹ 10 h après administration

² concentration de la fraction non liée

³ de 3 à 36 heures après administration

⁴ à la fin de la perfusion

Métabolisme :

La moxifloxacin subit une biotransformation de Phase II et est excrétée par les voies rénale et biliaire/fécale à l'état inchangé mais également sous la forme de deux métabolites, l'un sulfoconjugué (M1) et l'autre glucuroconjugué (M2). M1 et M2 sont les seuls métabolites significatifs pour l'homme et tous deux sont microbiologiquement inactifs.

Dans le cadre d'études *in vitro* et d'études cliniques de Phase I, il n'a pas été constaté d'interaction pharmacocinétique d'ordre métabolique avec d'autres médicaments subissant une biotransformation de Phase I impliquant les enzymes du cytochrome P₄₅₀. Il n'y a pas d'élément en faveur d'un métabolisme oxydatif.

Élimination :

La moxifloxacin est éliminée du plasma avec une demi-vie terminale moyenne de l'ordre de 12 heures. La clairance corporelle totale apparente moyenne après administration d'une dose de 400 mg est comprise entre 179 et 246 ml/min. La clairance rénale se situe entre 24 et 53 ml/min., suggérant une réabsorption tubulaire rénale partielle du produit.

Après administration d'une dose de 400 mg, la fraction de la dose administrée retrouvée sous forme de métabolites excrétés dans l'urine (environ 19 % sous forme inchangée, environ 2,5 % pour M1 et environ 14 % pour M2) et dans les fecès (environ 25 % sous forme inchangée, environ 36% pour M1 et aucune trace pour M2) est approximativement de 96%.

L'administration concomitante de ranitidine et de probénécide n'a pas modifié la clairance rénale de la moxifloxacin.

Chez les personnes ayant un faible poids corporel (telles que les femmes) ainsi que chez les personnes âgées, des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées.

Les propriétés pharmacocinétiques de la moxifloxacin ne sont pas significativement différentes chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine > 20 ml/min./1,73m²). Lorsque la fonction rénale diminue, les concentrations du métabolite M2 (glucuroconjugué) augmentent d'un facteur 2.5 (clairance de la créatinine < 30 ml/min./1,73m²).

Sur la base d'études pharmacocinétiques menées chez les patients insuffisants hépatiques (stades A et B de Child-Pugh), il est impossible de déterminer s'il y a ou non une différence entre ces patients et les volontaires sains. L'insuffisance hépatique s'accompagne d'une exposition plasmatique de M1 supérieure alors que l'exposition de la molécule mère est comparable à celle observée chez les volontaires sains. L'expérience clinique est limitée chez les patients insuffisants hépatiques.

NOTICE

1. QU'EST-CE QUE [NOM DE FANTAISIE] 400 mg COMPRIME PELLICULE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

[Nom de fantaisie] est un antibiotique. La moxifloxacin est la substance active de [Nom de fantaisie] qui appartient au groupe des antibiotiques appelés les fluoroquinolones. [Nom de fantaisie] agit en tuant les bactéries responsables des infections, si ces bactéries sont sensibles à la substance active, la moxifloxacin.

[Nom de fantaisie] est indiqué chez l'adulte pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- Aggravation soudaine de bronchite chronique (exacerbation aiguë de la bronchite chronique)
- Infection des poumons (pneumonie) contractée en dehors de l'hôpital, à l'exception des cas sévères
- Infection aiguë des sinus (sinusite bactérienne aiguë)
- Infections gynécologiques légères à modérées de la femme (infections pelviennes), y compris les infections des trompes et les infections de la muqueuse utérine.

Traiter uniquement ces infections de l'appareil génital haut de la femme par [Nom de fantaisie] comprimé n'est pas suffisant : par conséquent, pour ce type d'infections, votre médecin vous prescrira un autre antibiotique, en association à [Nom de fantaisie] comprimé (Voir rubrique 2. *Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [Nom de fantaisie] 400 mg comprimé pelliculé – Faites attention avec [Nom de fantaisie] 400 mg comprimé pelliculé – Avant la prise de [Nom de fantaisie] 400 mg, comprimé pelliculé.*)

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À ÊTRE AVANT DE PRENDRE [NOM DE FANTAISIE] 400 mg COMPRIME PELLICULE ?

Consultez votre médecin si vous n'êtes pas certain de faire partie des groupes de patients décrits ci-dessous.

Ne prenez jamais [Nom de fantaisie] 400 mg comprimé pelliculé

- Si vous êtes allergique à la substance active, la moxifloxacin, à d'autres antibiotiques de la famille des quinolones ou à l'un des composants contenus dans [Nom de fantaisie] 400 mg comprimé pelliculé (voir rubrique 6 : *Informations supplémentaires*).
 - Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
 - Si vous êtes âgés de moins de 18 ans
 - Si vous avez déjà eu des problèmes de tendons survenus à la suite d'un traitement avec des quinolones (voir rubrique *Faites attention avec [Nom de fantaisie] 400 mg comprimé pelliculé* et la rubrique 4. *effets indésirables éventuels*) .
 - Si vous présentez certaines modifications anormales de l'électrocardiogramme (ECG, enregistrement du tracé électrique du cœur) d'origine congénitale ou dues à une maladie, si vous avez un déséquilibre électrolytique, notamment un taux faible de potassium dans le sang (hypokaliémie) non corrigé par un traitement médical,
 - si vous avez un rythme cardiaque très lent (bradychardie),
 - si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque,
 - si vous avez ou avez eu des anomalies du rythme cardiaque (arythmies)
 - ou si vous prenez d'autres médicaments qui provoquent des anomalies de l'ECG (voir rubrique *Prise d'autres médicaments*).
- Ces situations sont à considérer car [Nom de fantaisie] peut provoquer une modification de l'ECG qui correspond à un allongement de l'intervalle QT c'est-à-dire à une conduction électrique retardée.
- Si vous avez une maladie sévère du foie ou une augmentation de certaines enzymes du foie (transaminases) de plus de 5 fois la normale.

Faites attention avec [Nom de fantaisie] 400 mg comprimé pelliculé

Avant la prise de [Nom de fantaisie] 400 mg, comprimé pelliculé

- [Nom de fantaisie] peut modifier votre électrocardiogramme. Si vous prenez actuellement un médicament pouvant provoquer une baisse du taux de potassium dans le sang, consultez votre médecin avant de prendre [Nom de fantaisie]. Si vous présentez des palpitations ou des irrégularités du rythme cardiaque durant la période de traitement, informez votre médecin immédiatement. Il vous demandera éventuellement de passer un ECG pour mesurer votre rythme cardiaque.
- Si vous souffrez d'épilepsie ou d'une affection qui peut provoquer des convulsions, consultez votre médecin avant de prendre [Nom de fantaisie].
- Si vous-même ou un membre de votre famille souffrez d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (maladie héréditaire rare), vous devez informer votre médecin, qui vous dira si vous pouvez prendre [Nom de fantaisie].
- Un traitement par [Nom de fantaisie] comprimé n'est pas approprié pour les femmes ayant une infection gynécologique compliquée de l'appareil génital haut (par exemple infection pelvienne associée à un abcès des trompes et des ovaires ou du pelvis), pour laquelle votre médecin considère un traitement par voie intraveineuse comme nécessaire.
- Pour le traitement des infections légères à modérées de l'appareil génital haut de la femme, votre médecin devra vous prescrire un autre antibiotique en association à [Nom de fantaisie]. Si aucune amélioration des symptômes n'est observée après 3 jours de traitement, veuillez consulter votre médecin.

Durant la prise de [Nom de fantaisie] 400 mg, comprimé pelliculé

- Le risque d'anomalies cardiaques peut être plus important en augmentant la dose de ce médicament. C'est pourquoi vous devez respecter sa posologie.
- Il existe un risque rare de réaction allergique subite et sévère (réaction ou choc anaphylactique), même après la première prise, se manifestant par : oppression thoracique, étourdissements, malaise ou évanouissements ou sensation de vertige en position debout. Si vous présentez ces symptômes, vous devez arrêter de prendre [Nom de fantaisie] et consulter immédiatement un médecin.
- [Nom de fantaisie] peut provoquer une rapide et sévère inflammation du foie qui peut aboutir à une insuffisance hépatique pouvant mettre la vie en jeu (voir la rubrique 4. *effets indésirables éventuels*). Consulter votre médecin avant de poursuivre le traitement si vous présentez les signes suivants : sensation de mal-être et ou de nausées associée au jaunissement du blanc des yeux, d'urines foncées, de démangeaisons, une tendance au saignement et à une encéphalopathie liée au dysfonctionnement du foie (symptômes d'une insuffisance du foie ou d'une rapide et sévère inflammation du foie).
- Vous pouvez présenter une diarrhée pendant ou après le traitement avec des antibiotiques y compris avec [Nom de fantaisie]. Si elles deviennent sévères ou persistantes ou si vous remarquez du sang ou des mucosités dans vos selles, vous devez arrêter immédiatement de prendre [Nom de fantaisie] et consulter votre médecin. Dans ce cas, vous ne devez pas prendre de médicaments qui arrêtent ou ralentissent le transit intestinal.
- [Nom de fantaisie] peut occasionnellement provoquer une douleur et une inflammation des tendons, notamment si vous êtes âgé(e) ou si vous êtes actuellement traités avec des corticoïdes. Aux premiers signes de douleur ou d'inflammation, vous devez arrêter de prendre [Nom de fantaisie], mettez le(s) membre(s) atteint(s) au repos et prévenez immédiatement votre médecin.
- Si vous êtes âgé et atteint d'une insuffisance rénale, veillez à boire suffisamment de liquide car la déshydratation peut aggraver l'insuffisance rénale.
- En cas d'apparition de trouble de la vision ou de toute autre manifestation oculaire sous traitement, consulter immédiatement un ophtalmologiste.
- Les antibiotiques de la famille des quinolones peuvent rendre votre peau beaucoup plus sensible au soleil ou aux rayons ultra-violets (UV). Vous devez éviter une exposition prolongée au soleil ou à la lumière solaire intense et vous ne devez pas utiliser de cabine de bronzage ou d'autres types de lampes UV pendant que vous prenez [Nom de fantaisie].

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

- Si vous prenez [Nom de fantaisie] et d'autres médicaments qui ont un effet sur le cœur en raison d'un risque accru de modification de votre rythme cardiaque, ne prenez pas [Nom de fantaisie] en association avec les médicaments suivants : médicaments qui appartiennent au groupe des antiarythmiques (quinidine, hydroquinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), les neuroleptiques (phénothiazines, pimozide, sertindole, halopéridol, sultopride), les antidépresseurs tricycliques, certains antimicrobiens (sparfloxacin, érythromycine intraveineuse, pentamidine, antipaludiques particulièrement halofantrine), certains antihistaminiques (terfénadine, astémizole, mizolastine) et d'autres médicaments (cisapride, vincamine intraveineuse, bépridil et diphémanil).
- Tout médicament contenant du magnésium ou de l'aluminium tels que les antiacides pour l'indigestion ou tout médicament contenant du fer ou du zinc, les médicaments contenant de la didanosine ou spécialités contenant du sucralfate pour traiter les troubles digestifs peuvent diminuer l'efficacité de [Nom de fantaisie] comprimés. Par conséquent, vous devez prendre votre comprimé de [Nom de fantaisie] 6 heures avant ou après les autres médicaments.
- Le charbon médicinal oral pris en même temps que les comprimés de [Nom de fantaisie] diminue son efficacité. Il est donc recommandé de ne pas prendre ces médicaments ensemble.
- Si vous prenez actuellement des anticoagulants oraux (warfarine), il sera peut-être nécessaire que votre médecin contrôle vos paramètres de coagulation.

Aliments et boissons

L'effet de [Nom de fantaisie] n'est pas influencé par la prise de nourriture y compris les produits laitiers.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas [Nom de fantaisie] si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

[Nom de fantaisie] peut provoquer des étourdissements ou une sensation de vertiges. Dans ce cas, vous ne devez pas conduire ni utiliser une machine.

Informations importantes concernant certains composants contenus dans [Nom de fantaisie] 400 mg comprimé pelliculé

[Nom de fantaisie] contient du lactose. Si vous savez que vous présentez une intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre [Nom de fantaisie].

3. COMMENT PRENDRE [NOM DE FANTAISIE] 400 mg COMPRIME PELLICULE

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose habituelle chez l'adulte est un comprimé pelliculé de 400 mg une fois par jour.

Voie orale uniquement.

Avaler le comprimé en entier (pour masquer le goût amer) avec une quantité suffisante de liquide. Le comprimé peut être pris avec ou sans repas. Il est recommandé que vous preniez le comprimé à la même heure chaque jour.

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés, chez les patients de faible poids ou chez ceux qui souffrent de troubles rénaux.

La durée usuelle du traitement peut varier selon le type d'infection. Sauf prescription contraire de votre médecin, les durées de traitement recommandées pour [Nom de fantaisie] sont :

- aggravation soudaine de bronchite chronique (exacerbation aiguë de bronchite chronique) 5 à 10 jours
- infection des poumons (pneumonie) contractée en dehors de l'hôpital, à l'exception des cas sévères 10 jours
- Infection aiguë des sinus (sinusite bactérienne aiguë) 7 jours
- Infections gynécologiques légères à modérées de la femme (infections pelvienne), y compris les infections des trompes et les infections de la muqueuse utérine 14 jours

Il est important de respecter la durée de traitement même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours. Si vous arrêtez de prendre le médicament trop tôt, l'infection peut ne pas être complètement guérie, **vous pouvez rechuter ou votre état peut s'aggraver. Un arrêt trop précoce peut favoriser une résistance bactérienne à cet antibiotique.**

Ne pas dépasser la dose et la durée de traitement recommandées (voir rubrique 2 . Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [Nom de fantaisie], Faites attention).

Si vous avez pris plus de [Nom de fantaisie] 400 mg comprimé pelliculé que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus d'un comprimé par jour comme cela vous a été prescrit, consultez immédiatement un médecin ou un pharmacien et, si possible, apportez tous les comprimés restants, l'emballage ou cette notice pour montrer au médecin ou au pharmacien ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre [Nom de fantaisie] 400 mg comprimé pelliculé

Si vous avez oublié de prendre votre comprimé, vous devez le prendre dans la journée dès que vous vous en rendez compte. Si vous n'avez pas pris votre comprimé pendant une journée, prenez la dose normale (un comprimé) le lendemain. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre [Nom de fantaisie] 400 mg, comprimé pelliculé:

Si vous arrêtez de prendre ce médicament trop tôt, votre infection peut ne pas être complètement guérie. Consultez votre médecin si vous souhaitez arrêter prendre vos comprimés avant la fin du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.