

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **Pr MOXIFLOXACINE INJECTABLE**

400 mg / 250 mL (1,6 mg / mL)

(sous forme de chlorhydrate de moxifloxacine)

Antibactérien

**Fresenius Kabi Canada Ltée**  
165 Galaxy Blvd, bureau 100  
Toronto, ON M9W 0C8

Date de révision :  
19 mars 2020

Numéro contrôle de la présentation : 237054

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	22
SURDOSAGE.....	25
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	34
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	34
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	36
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>37</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	37
ESSAIS CLINIQUES .....	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	51
MICROBIOLOGIE.....	57
TOXICOLOGIE .....	63
RÉFÉRENCES .....	69
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>71</b>

**Pr MOXIFLOXACINE INJECTABLE**  
400 mg / 250 mL (1,6 mg / mL)  
(sous forme de chlorhydrate de moxifloxacine)

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

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

**Tableau 1 – Sommaire des renseignements sur le produit**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ensemble des ingrédients non médicinaux</b>
Intraveineuse	<ul style="list-style-type: none"><li>• Solution intraveineuse, 400 mg / 250 mL (sous forme de chlorhydrate de moxifloxacine)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Acétate de sodium trihydraté, USP</li><li>• Sulfate disodique, USP</li><li>• Eau pour injection, USP</li><li>• Acide sulfurique NF</li></ul>

### **INDICATIONS ET UTILISATION**

La Moxifloxacine injectable est indiquée chez les adultes ( $\geq 18$  ans) pour le traitement des infections bactériennes ci-dessous causées par les souches sensibles des microorganismes donnés et contre lesquelles un traitement convient.

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

#### **Administration séquentielle (intraveineuse)**

La voie intraveineuse est recommandée quand le médecin est d'avis qu'elle est avantageuse pour le patient (p. ex. quand le patient présente une infection grave ou ne peut tolérer le comprimé, à la discrétion du médecin).

#### **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  $\geq$  2 mcg/mL), céphalosporines de 2<sup>e</sup> génération (p. ex. céfuroxime axétil), macrolides, tétracyclines et triméthoprime-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*

\* 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 la Moxifloxacine injectable afin d'isoler et d'identifier les microorganismes en cause et de déterminer leur sensibilité à la moxifloxacine. Le traitement par la Moxifloxacine injectable 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 la Moxifloxacine injectable et d'autres antibiotiques, il faut utiliser la Moxifloxacine injectable 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.

### **Pédiatrie (< 18 ans)**

La Moxifloxaciné injectable n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et TOXICOLOGIE).

### **Gériatrie (≥ 65 ans)**

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

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Patients qui présentent une hypersensibilité à la Moxifloxaciné injectable (chlorhydrate de moxifloxaciné) ou à d'autres antibactériens de la famille des fluoroquinolones (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).
- Patients qui présentent une hypersensibilité à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

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

- Les fluoroquinolones, y compris le chlorhydrate de moxifloxaciné, 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 la Moxifloxaciné injectable 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 fluoroquinolone, y compris le chlorhydrate de moxifloxaciné (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité).
- Les fluoroquinolones, y compris le chlorhydrate de moxifloxaciné, 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 la Moxifloxacin injectable chez les patients qui ont des antécédents connus de myasthénie grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur).
- Le traitement par une fluoroquinolone 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 fluoroquinolones, dont le chlorhydrate de moxifloxacin. La Moxifloxacin injectable doit être administrée avec prudence quand on sait ou croit qu'un patient présente un trouble du SNC qui peut le prédisposer aux convulsions ou abaisser le seuil convulsif (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 procaïnamide) ou de la classe III (p. ex. amiodarone et sotalol), parce qu'on n'a pas de données cliniques sur son administration à ces patients et qu'il pourrait y avoir des risques.

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

Les interactions pharmacocinétiques entre le chlorhydrate de moxifloxacin 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 moxifloxacin et ces médicaments aient des effets additifs, la prudence s'impose quand le chlorhydrate de moxifloxacin est associé à l'un d'entre eux.

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

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

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

Au cours d'essais cliniques de phase III menés auprès de 787 patients chez qui on avait effectué un ECG au départ et à la fin de l'essai, l'administration de 400 mg de chlorhydrate de moxifloxacine **par voie orale** a produit un allongement moyen de l'espace Q-Tc ( $\pm$  ÉT) de  $6 \pm 26$  ms. Au cours d'essais cliniques de phase III menés auprès de patients chez qui on avait effectué un ECG au départ et à la fin de l'essai, l'allongement moyen de l'espace Q-Tc ( $\pm$  ÉT) de 0 à 4 heures après une perfusion d'une heure **par voie intraveineuse** de 400 mg de chlorhydrate de moxifloxacine a été de  $9 \pm 24$  ms le 1<sup>er</sup> jour (n = 176) et de  $3 \pm 29$  ms le 3<sup>e</sup> jour (n = 290) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

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

Une surveillance du patient s'impose lorsque le traitement intraveineux est mis en route. Si des signes d'arythmie cardiaque surviennent pendant le traitement par la Moxifloxacine injectable, il faut cesser le traitement et effectuer un ECG.

La Moxifloxacine injectable doit être utilisée 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 la Moxifloxacine injectable, il faut au besoin donner aux patients les renseignements et directives qui suivent :**

- La Moxifloxacine injectable peut modifier l'électrocardiogramme (allongement de l'espace Q-Tc) ;
- La Moxifloxacine injectable ne convient pas aux patients qui prennent un antiarythmique de la classe IA (p. ex. quinidine et procainamide) et de la classe III (p. ex. amiodarone et sotalol) ;
- La Moxifloxacine injectable 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 la Moxifloxacine injectable;
- Les patients doivent dire au médecin quels autres médicaments ils prennent en concomitance avec la Moxifloxacine injectable, y compris les médicaments en vente libre.

***Fibrillation auriculaire***

Vingt-cinq des 7 284 patients ayant reçu le 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.

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

Selon les études épidémiologiques, il y a une augmentation du risque d'anévrisme de l'aorte et de dissection de l'aorte après l'ingestion de fluoroquinolones, surtout chez les personnes d'un certain âge.

Par conséquent, chez les patients qui ont des antécédents familiaux de maladie anévrismale, chez qui on a diagnostiqué un anévrisme de l'aorte et/ou une dissection de l'aorte préexistants ou chez qui il y a d'autres facteurs de risque d'anévrisme de l'aorte et de dissection de l'aorte (p. ex. syndrome de Marfan, syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes, maladie de Behçet, hypertension et athérosclérose), on ne doit utiliser les fluoroquinolones qu'après avoir pesé soigneusement les avantages et les risques et envisagé les autres options thérapeutiques.

Il faut conseiller aux patients de consulter sans tarder un médecin au service des urgences s'ils présentent une douleur abdominale, thoracique ou dorsale grave et soudaine.



## **Effets chondrotoxiques**

Comme d'autres fluoroquinolones, la moxifloxacine a causé une arthropathie et/ou une chondrodysplasie chez des chiens immatures. Les conséquences de ces observations chez l'humain sont inconnues (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

## **Système endocrinien et métabolisme**

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

Les fluoroquinolones, dont la Moxifloxacine injectable, 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 la Moxifloxacine injectable doit être abandonné sur-le-champ et un traitement approprié doit être instauré (voir EFFETS 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 antibiotiques, dont le chlorhydrate de moxifloxacine (voir EFFETS 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 mégacolon toxique ou de perforation du côlon après l'administration de tout antibiotique. Des cas de MACD ont été signalés plus de deux mois après l'administration d'un antibiotique.

Le traitement par un antibiotique peut altérer 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'antibiotique, 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 antibiotique 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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Des cas d'hépatite fulminante pouvant entraîner une insuffisance hépatique (dont des cas mortels) ont été signalés chez des patients traités par la 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 fluoroquinolone, y compris le chlorhydrate de moxifloxacine.

Quelques cas de réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques mortelles ont été signalés chez des patients recevant une fluoroquinolone. Ces réactions peuvent survenir après la première prise du médicament. Certaines réactions ont été accompagnées d'un collapsus cardiovasculaire, d'une hypotension/d'un choc, d'une crise épileptique, d'une perte de connaissance, de picotements, d'un œdème de Quincke (dont œdème/gonflement de la langue, du larynx, de la gorge ou du visage), d'une obstruction des voies aériennes (dont bronchospasme, essoufflement et détresse respiratoire aiguë), d'une dyspnée, d'une urticaire, de démangeaisons et d'autres réactions cutanées graves.

L'administration de la Moxifloxacine injectable doit être interrompue dès la première manifestation d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité. En cas de graves 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, pancytopénie et/ou autres anomalies hématologiques (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS 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 la Moxifloxacine injectable chez les patients qui ont des antécédents connus de myasthénie grave (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### ***Tendinite et rupture de tendon***

Une tendinite et une rupture de tendon (surtout du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir pendant le traitement par une fluoroquinolone, dont le chlorhydrate de moxifloxacine, même dans les 48 premières heures du traitement. 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 fluoroquinolone, dont le chlorhydrate de moxifloxacine (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il faut cesser le traitement par la Moxifloxacine injectable 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 la Moxifloxacine injectable 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 fluoroquinolones.

La Moxifloxaciné injectable ne doit pas être utilisée chez les patients qui ont des antécédents de maladies ou troubles des tendons liés au traitement par une fluoroquinolone.

### **Effets sur le système nerveux central**

#### ***Réactions indésirables psychiatriques***

Les fluoroquinolones, dont la Moxifloxaciné injectable, 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 la Moxifloxaciné injectable, on doit abandonner le traitement et prendre les mesures voulues (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

#### ***Effets indésirables touchant le système nerveux central***

Les fluoroquinolones, dont la Moxifloxaciné injectable, 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, la Moxifloxaciné injectable doit être utilisée 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 la Moxifloxaciné injectable, on doit abandonner le traitement sur-le-champ et prendre les mesures voulues (voir EFFETS 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 fluoroquinolone, y compris le chlorhydrate de moxifloxaciné.

Les patients traités par la Moxifloxaciné injectable qui présentent des symptômes de neuropathie tels que douleur sensation de cuisson, picotements, engourdissement ou faiblesse doivent en informer leur médecin avant de poursuivre le traitement (voir EFFETS 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 glucuroconjugués sont dépourvus d'activité microbiologique et les conséquences cliniques de la hausse de l'exposition à ces métabolites chez les insuffisants rénaux n'ont pas été étudiées (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **Sensibilité/résistance**

### ***Émergence de bactéries résistantes aux médicaments***

La Moxifloxacin injectable n'est pas recommandée 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 MODE D'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 la Moxifloxacin injectable est à proscrire chez les patients qui présentent une maladie inflammatoire pelvienne, sauf si on peut écarter la possibilité qu'une souche de *N. 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 la Moxifloxacin injectable 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 fluoroquinolones. 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 la Moxifloxacin injectable et au cours des 24 heures suivant la fin du traitement.

En cas de réaction évoquant un coup de soleil ou d'éruptions cutanées, le patient doit communiquer avec un médecin. Selon une étude menée auprès de volontaires, le chlorhydrate de moxifloxacin n'a pas de pouvoir phototoxique mesurable.

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

On a montré que certains médicaments de la classe des fluoroquinolones (dont fait partie le chlorhydrate de moxifloxacin) produisaient des tumeurs cutanées chez des souris glabres (*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 la Moxifloxacin injectable pouvait entraîner une carcinogénèse provoquée par la lumière. Pendant le traitement par le chlorhydrate de moxifloxacin et au cours des 24 heures suivant la fin du traitement, le patient doit éviter de trop s'exposer au soleil ou à des sources artificielles d'éclairage ultraviolet (p. ex. lampes solaires).

### **Troubles de la vue**

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

### **Populations particulières**

**On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de moxifloxacin chez les femmes enceintes ou qui allaitent. La Moxifloxacin injectable n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans.**

#### ***Femmes enceintes***

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

La moxifloxacin n'a pas eu d'effet tératogène quand on l'a administrée par voie orale à des rates gravides pendant l'organogénèse à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour, soit 0,24 fois la dose maximale recommandée chez l'humain d'après l'exposition systémique (ASC). On a toutefois observé une baisse du poids des fœtus et un léger retard du développement du squelette des fœtus (ce qui témoigne d'une fœtotoxicité). L'administration intraveineuse de 80 mg/kg à des rates gravides a eu des effets toxiques chez les rates et un effet marginal sur le poids des fœtus et du placenta et sur l'apparence du placenta. Aucun effet tératogène n'a été observé par suite de l'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 80 mg/kg/jour. L'administration intraveineuse de 20 mg/kg/jour (soit environ la dose maximale recommandée par voie orale chez l'humain d'après l'exposition systémique) à des lapines gravides a produit des effets toxiques

chez les lapines, réduit le poids des fœtus et retardé l'ossification chez les fœtus. Aucun effet tératogène n'a été observé par suite de l'administration par voie orale à des macaques de Buffon gravides de doses allant 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).

### ***Pédiatrie (< 18 ans)***

La Moxifloxacine injectable n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans. Les fluoroquinolones, 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).

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

Chez 248 patients âgés (≥ 65 ans) traités par la moxifloxacine et 243 patients âgés traités par un autre médicament au cours des deux essais de base sur le traitement intraveineux de la pneumonie extrahospitalière, les anomalies électrocardiographiques suivantes ont été signalées : allongement de l'espace Q-T (4 patients recevant la moxifloxacine et 1 patient recevant un autre médicament), tachycardie ventriculaire (3 et 0), tachycardie (2 et 1), fibrillation auriculaire (1 et 0), tachycardie supraventriculaire (1 et 0), extrasystoles ventriculaires (1 et 0) et arythmie (0 et 1). La majorité de ces patients ont reçu un traitement complet.

## **Surveillance et essais de laboratoire**

Une surveillance du patient s'impose lorsque le traitement intraveineux est mis en route. Si des signes d'arythmie cardiaque surviennent pendant le traitement par la Moxifloxacin injectable, il faut cesser le traitement et effectuer un ECG (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, *Allongement de l'espace Q-T*).

L'activité *in vitro* de la moxifloxacin 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 moxifloxacin.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

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

### **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

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



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

	<b>Chlorhydrate de moxifloxacine n = 8 606</b>
<b>Organisme entier</b>	
Douleurs abdominales	2 %
Maux de tête	2 %
Réaction au point d'injection	1 %
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	
Chez les patients présentant une hypokaliémie concomitante : Allongement de l'espace Q-T	1 %
<b>Appareil digestif</b>	
Nausées	7 %
Diarrhée	5 %
Dyspepsie	1 %
Vomissements	2 %
<b>Métabolisme</b>	
Anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques	1 %
<b>Système nerveux</b>	
Étourdissements	3 %

**Effets indésirables au médicament peu courants au cours des essais cliniques**

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

**Tableau 3 – Effets indésirables au médicament peu courants au cours des essais cliniques (≥ 0,1 % à < 1 %)**

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

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

	<b>Chlorhydrate de moxifloxacine n = 8 606</b>
<b>Organisme entier</b>	Distension abdominale, surdosage accidentel, aggravation de l'état, réaction allergique, douleur lombaire, cachexie, cellulite, douleur rétrosternale, frissons, hausse de la concentration du médicament, œdème, œdème du visage, douleur aux mains, hernie, infection fongique, inflammation, œdème au point d'injection, hypersensibilité au point d'injection, inflammation au point d'injection, douleur au point d'injection, anomalies des résultats des épreuves de laboratoire, absence d'effet thérapeutique, douleur aux jambes, défaillance multiviscérale, néoplasme, surdosage, douleur pelvienne, péritonite, réaction de photosensibilisation, réaction non évaluable, septicémie
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, angine de poitrine, fibrillation auriculaire, trouble cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque congestive, thrombophlébite profonde, anomalies électrocardiographiques, insuffisance cardiaque, hémorragie, hypotension, migraine, infarctus du myocarde, œdème périphérique, trouble vasculaire périphérique, hypotension orthostatique, choc, tachycardie supraventriculaire, syncope, thrombophlébite, céphalée vasculaire, tachycardie ventriculaire, extrasystoles ventriculaires
<b>Appareil digestif</b>	Stomatite aphteuse, chéilite, ictère 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
<b>Système endocrinien</b>	Diabète sucré, lactation
<b>Sang et système lymphatique</b>	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
<b>Hypersensibilité</b>	Réaction allergique, œdème du visage, urticaire
<b>Métabolisme et nutrition</b>	Bilirubinémie, déshydratation, anomalies des taux d'enzymes, hausse des taux de gamma globulines, goutte, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hyperuricémie, hypoprotéinémie, hypophosphatémie, hausse du taux de lipase, hausse du taux d'azote non protéique, gain pondéral
<b>Appareil locomoteur</b>	Arthrite, arthrose, crampes aux jambes, myasthénie, trouble des tendons
<b>Système nerveux</b>	Rêves anormaux, agitation, amnésie, aphasie, infarctus cérébral, paresthésie 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, hypercinsie, hypertonie, hypoesthésie, hypotonie, incoordination, paresthésie, trouble de la personnalité, trouble du sommeil, trouble de la parole, pensées anormales, secousses musculaires, trouble vestibulaire
<b>Appareil respiratoire</b>	Apnée, asthme, rhinite atrophique, intensification de la toux, dyspnée, épistaxis, hémoptysie, hoquet, hyperventilation, trouble pulmonaire, épanchement pleural, trouble respiratoire, sinusite, chirurgie
<b>Peau et annexes</b>	Acné, peau sèche, eczéma, dermatite fongique, herpès, éruption maculopapuleuse, psoriasis, éruption purpurique, éruption pustuleuse,

	trouble cutané, ulcère cutané, rash vésiculobulleux, syndrome de Stevens-Johnson
<b>Sens classiques</b>	Anomalies de la vue, amblyopie, cécité, surdité, diplopie, otalgie, trouble de la vue, hyperacousie, parosmie (y compris perversion, diminution et perte de l'odorat), d�ficiency auditive, dont surdité partielle permanente, photophobie, agueusie, acouphène
<b>Appareil génito-urinaire</b>	Insuffisance rénale aiguë, albuminurie, balanite, cystite, dysurie, hématurie, hypom�norrh�e, anomalie de la fonction rénale, douleur rénale, leucorrhée, troubles menstruels, polyurie, pyurie, salpingite, pollakiurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires, anomalie urinaire, vulvo-vaginite

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

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

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

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

### **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

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

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

**Tableau 6 – Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre de la pharmacovigilance**

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

Dans des cas isolés, certaines graves réactions indésirables au médicament peuvent durer longtemps (plus de 30 jours) et être invalidantes, par exemple tendinite, rupture de tendon, troubles locomoteurs et autres réactions touchant le système nerveux, dont troubles psychiatriques et perturbations sensorielles.

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 – Effets indésirables graves signalés, indépendamment de leur lien avec le médicament**

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Le chlorhydrate de 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.

## Interactions médicament-médicament

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

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire
Agent anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)	T	On a signalé que certaines fluoroquinolones 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 fluoroquinolone peut augmenter le risque de stimulation du SNC et de convulsions.
Warfarine	EC	<b>Modifications du rapport normalisé international (RNI) :</b> Des cas d'augmentation de l'activité anticoagulante ont été signalés chez des patients recevant un anticoagulant par voie orale en même temps qu'un antibiotique, y compris la moxifloxacine. La maladie infectieuse (et le processus inflammatoire qui l'accompagne) ainsi que l'âge et l'état général du patient sont des facteurs de risque.	Bien qu'il n'y ait pas eu d'interaction entre la moxifloxacine et la warfarine au cours des essais cliniques, il faut surveiller le RNI et, au besoin, apporter les modifications nécessaires à la posologie de l'anticoagulant.
Médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (p. ex. midazolam, cyclosporine, warfarine et théophylline)	EC/T	Les études <i>in vitro</i> menées sur les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) indiquent que la moxifloxacine n'inhibe pas les isoenzymes CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, ni CYP1A2, ce qui donne à penser qu'elle est peu susceptible de modifier la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par ces enzymes.	Aucune interaction ayant une portée clinique
Antidiabétiques	EC/T	Des cas de modification de la glycémie, y compris d'hyper- et d'hypoglycémie symptomatiques, ont été associés aux fluoroquinolones, 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 EFFETS INDÉSIRABLES).
Itraconazole	EC	L'exposition (ASC) à l'itraconazole n'est que légèrement altérée par l'administration concomitante de moxifloxacine. La pharmacocinétique de la moxifloxacine n'est pas significativement altérée par l'itraconazole.	Aucune interaction ayant une portée clinique
Digoxine	EC	La moxifloxacine n'influe pas de façon significative sur la pharmacocinétique de la digoxine, et vice versa. Après l'administration de plusieurs doses à des volontaires en bonne santé, la moxifloxacine a augmenté la C <sub>max</sub> de la digoxine d'environ 30 % à l'état d'équilibre sans modifier l'ASC ni les concentrations minimums.	Aucune interaction ayant une portée clinique

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

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire
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 minimale 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 herbe médicinale**

Aucune interaction avec des produits de phytothérapie n'a été établie.

### **Effets au médicament sur les essais de laboratoire**

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

### **Effets au médicament sur le style de vie**

Les fluoroquinolones, y compris le chlorhydrate de moxifloxacine, 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 EFFETS INDÉSIRABLES).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et modification posologique**

La posologie recommandée de la Moxifloxacine injectable 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*	Dose quotidienne	Voie d'administration	Durée habituelle
Pneumonie extrahospitalière chez un patient hospitalisé (légère/modérée/grave)	400 mg	intraveineuse	7 à 14 jours
Infections intra-abdominales compliquées	400 mg	intraveineuse	5 à 14 jours
Infections compliquées de la peau et des annexes chez un patient hospitalisé	400 mg	intraveineuse	7 à 21 jours

\* causée par les agents pathogènes donnés (voir INDICATIONS ET USAGE 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 moxifloxacine, si on tient compte des différences de poids corporel. La posologie est la même chez les hommes et les femmes (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Pédiatrie (< 18 ans)**

La Moxifloxacine injectable n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et TOXICOLOGIE).

### **Gériatrie (≥ 65 ans)**

Les données cliniques démontrent qu'il n'y a pas de modification significative de l'innocuité de la moxifloxacine chez les patients de 65 ans et plus. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie en fonction de l'âge (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 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 MODE D'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 des comprimés de moxifloxacine en présence d'une altération de la fonction rénale. À mesure que la fonction rénale se détériore, les concentrations du glucuroconjugué (M2) sont multipliées par 2,8 ( $Cl_{cr} < 30$  mL/min), 7,5 (hémodialyse) et 13,3 (dialyse péritonéale continue ambulatoire) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

## **Administration**

### ***Administration intraveineuse***

La Moxifloxaciné injectable doit être administrée pendant 60 minutes par perfusion directe ou dans une tubulure de perfusion en « Y » déjà en place. La perfusion lente dans une grosse veine réduit les malaises et le risque d'irritation veineuse. Il faut éviter d'administrer la solution intraveineuse par perfusion intraveineuse rapide ou sous forme de bol intraveineux. Il ne doit pas être administré par voie intramusculaire, intrathécale, intrapéritonéale ou sous-cutanée. La posologie recommandée contre la pneumonie extrahospitalière et les infections intra-abdominales compliquées est de 400 mg une fois par jour. La perfusion ne doit pas durer moins de 60 minutes (durée recommandée) et il ne faut pas dépasser la dose recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### ***Traitement séquentiel intraveineux***

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie quand on passe de la voie intraveineuse à la voie orale. Le médecin peut, à sa discrétion, faire passer les patients de la Moxifloxaciné injectable à la moxifloxaciné en comprimés s'ils sont indiqués sur le plan clinique.

Avant d'administrer toute préparation parentérale, il faut s'assurer qu'elle est limpide, qu'elle ne contient pas de particules ni de précipité, qu'elle ne présente pas une coloration anormale et qu'il n'y a pas de fuite. Ne pas administrer si la solution est trouble, si elle contient des particules ou un précipité, si elle a pris une coloration anormale ou si le sac fuit.

**Les sacs de polyoléfine (freeflex<sup>MD</sup>) contiennent une solution prémélangée et sont à usage unique. Jeter toute portion inutilisée.**

Comme il y a peu de données sur la compatibilité entre la solution intraveineuse de moxifloxaciné et les autres solutions intraveineuses, aucun additif ni médicament ne doit être ajouté à la Moxifloxaciné injectable ni administré en même temps par la même tubulure. Si la même tubulure est employée pour la perfusion séquentielle d'autres médicaments, il faut la purger avant et après la perfusion de Moxifloxaciné injectable avec une solution de perfusion compatible avec la Moxifloxaciné injectable et avec le ou les autres médicaments administrés par cette tubulure.

**La Moxifloxaciné injectable est compatible avec les solutions intraveineuses suivantes, dans un rapport de 1:10 à 10:1 :**

- Chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP
- Chlorure de sodium injectable molaire
- Dextrose injectable à 5 %, USP
- Eau stérile pour injection, USP
- Dextrose injectable à 10 %, USP
- Soluté injectable de Ringer au lactate



Si la solution de moxifloxacine est administrée dans une tubulure de perfusion en « Y » déjà en place, on recommande d'interrompre temporairement l'administration de toute autre solution pendant la perfusion de la Moxifloxacine injectable.

### **Dose oubliée**

Si le patient oublie une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte, le même jour. Il ne doit pas doubler la dose pour compenser l'oubli.

### **Reconstitution**

Sans objet.

## **SURDOSAGE**

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).

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**

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

## **Pharmacodynamique**

### ***Résistance***

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

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

*In vitro*, la résistance à la 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**

Fresenius Kabi Canada Ltée n'en ayant pas reçu l'homologation, ne commercialise donc pas la forme posologique orale de la moxifloxacin (comprimés de Moxifloxacin à 400 mg).

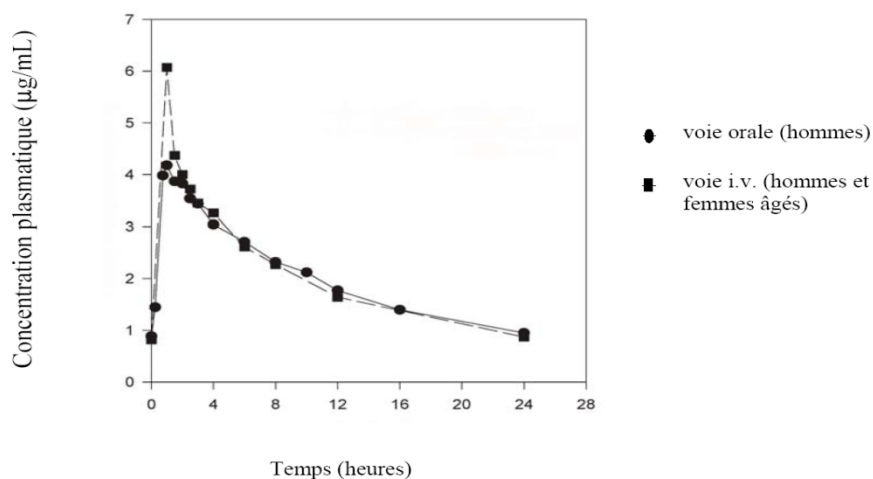
La pharmacocinétique est linéaire après la prise de 50 à 800 mg (une seule dose) et allant jusqu'à 600 mg (par voie orale une fois par jour pendant 10 jours).

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 ± 0,1 mg/L. La concentration minimale moyenne (± ÉT) est de 0,95 ± 0,1 mg/L. Les  $C_{max}$  et ASC moyennes (± ÉT) produites à l'état d'équilibre par l'administration d'une perfusion de 60 minutes de 400 mg de moxifloxacin une fois par jour à de jeunes hommes en bonne santé sont respectivement de 4,2 ± 0,8 g/L et 38 ± 4,7 mg•h/L. La  $C_{max}$  est obtenue à la fin d'une perfusion de 60 minutes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les concentrations plasmatiques augmentent de façon proportionnelle à la dose jusqu'à la plus forte dose étudiée (dose unique de 1 200 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 (± ÉT) est de 12 ± 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 intraveineuse (n = 12 hommes et femmes âgés) une fois par jour**



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

Population (écart d'âge)	Dose	$C_{max}$ (CV) <sup>a</sup> mg/L	ASC (CV) <sup>a</sup> mg•h/L	$t_{max}$ <sup>b</sup> (écart) heures	$t_{1/2}$ (CV) <sup>a</sup> heures	Commentaire
<b>Études sur une seule dose – voie orale</b>						
38 hommes (23-45 ans)	400 mg	2,5 (27 %)	26,9 (17 %)	1,5 (0,5-2,6)	13,1 (6 %)	
18 hommes (20-25 ans)	400 mg	4,13 (27 %)	51,5 (10 %)	1,75 (0,5-2,5)	13,9 (10 %)	
<b>Études sur une seule dose – voie intraveineuse</b>						

Population (écart d'âge)	Dose	C <sub>max</sub> (CV) <sup>a</sup> mg/L	ASC (CV) <sup>a</sup> mg*h/L	t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (écart) heures	t <sub>1/2</sub> (CV) <sup>a</sup> heures	Commentaire
6 hommes (19 – 43 ans)	400 mg	4,6 (33 %)	36,9 (19 %)	S/O	13,4 (17 %)	perfusion de 30 min
6 hommes (24 – 44 ans)	400 mg	4,5 (25 %)	34 (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 (1-1,25)	15,4 (16 %)	perfusion de 60 min
9 hommes, 11 femmes (19 – 32 ans)	400 mg	4,6 (18 %)	46,3 (18 %)	1 (0,5-1,3)	12,4 (10 %)	perfusion de 60 min
13 hommes (24 – 36 ans)	400 mg	3,6 (20 %)	39,8 (14 %)	1 (0,55-1,5)	14,1 (17 %)	perfusion de 60 min
7 hommes (25 – 41 ans)	400 mg	5 (22 %)	44,7 (19 %)	1 (0,5-1)	8 (18 %)	perfusion de 60 min
<b>Études sur des doses multiples</b>						
8 hommes (22 – 43 ans)	400 mg p.o. 1 fois/jour , 5 jours	3,1 (29 %)	30,9 (11 %)	0,5 (0,5-4)	9,6 (11 %)	1 <sup>er</sup> jour
		3,24 (17 %)	33,9 (20 %)	1,5 (0,5-3)	15,1 (5 %)	5 <sup>e</sup> jour
10 hommes, 5 femmes (19 – 41 ans)	400 mg p.o. 1 fois/jour 10 jours	3,4 (22 %)	36,7 (13 %)	1,8 (0,75-3)	9,3 (12 %)	1 <sup>er</sup> jour
		4,5 (12 %)	48 (6 %)	1 (0,75-2,5)	12,7 (15 %)	10 <sup>e</sup> jour
9 hommes (20 – 40 ans)	400 mg 1 fois/jour	4,1 (39 %)	40,9 (10 %)	1 (0,5-2,5)	10,7 (16 %)	1 <sup>er</sup> jour
		4,1 (28 %)	46,7 (15 %)	1,8 (0,5-3)	14 (15 %)	7 <sup>e</sup> jour
9 hommes (23 – 38 ans)	400 mg, voie i.v.	6,6 (30 %)	36,3 (11 %)	0,25	9,3 (17 %)	1 <sup>er</sup> jour ; perfusion de 15 min
11 hommes, 7 femmes (65 – 75 ans)	400 mg, voie i.v.	6,6 (27 %)	38,6 (21 %)	0,26	8,6 (15 %)	1 <sup>er</sup> jour ; perfusion de 15 min
		5,9 (21 %)	47,4 (20 %)	1	10,1 (16 %)	5 <sup>e</sup> jour ; perfusion de 60 min
12 hommes (25 – 42 ans) 8 ont reçu un traitement actif et 4, un placebo	400 mg, voie i.v.	3,6 (20 %)	34,8 (11 %)	1	9,9 (15 %)	1 <sup>er</sup> jour ; perfusion de 60 min
		4,1 (20 %)	37,8 (11 %)	1	14,7 (16 %)	10 <sup>e</sup> jour ; perfusion de 60 min
20 hommes, 12 femmes (23 – 74 ans) ; degré variable de dysfonction rénale	400 mg p.o.	4,4 (34 %)	43,4 (31 %)	0,8 (0,5-1,5)	14,9 (38 %)	Cl <sub>cr</sub> > 90 mL/min
		4,9 (30 %)	40,1 (22 %)	0,3 (0,3-2,5)	15,2 (15 %)	Cl <sub>cr</sub> > 60 à 90 mL/min
		3,5 (41 %)	35,8 (30 %)	0,8 (0,5-3)	16,2 (15 %)	Cl <sub>cr</sub> > 30 à 60 mL/min
		3,2 (14 %)	43,9 (29 %)	1,5 (0,5-2,5)	14,5 (19 %)	Cl <sub>cr</sub> < 30 mL/min
12 hommes, 4 femmes (22 – 62 ans) 8 en HD ; 8 en DPCA	400 mg p.o.	3,2 (23 %) <sup>c</sup>	40,4 (29 %) <sup>c,d</sup>	3, (1,0-4) <sup>c</sup>	18,7 (25 %) <sup>c</sup>	Cl <sub>cr</sub> < 20 mL/min et en HD
		4 (18 %) <sup>c</sup>	49,6 (25 %) <sup>c,d</sup>	2,5 (0,9-4,2) <sup>c</sup>	11,4 (23 %) <sup>c</sup>	Cl <sub>cr</sub> < 20 mL/min et en DPCA
18 hommes (30 –	400 mg	3 (26 %)	32,8 (26 %)	0,8 (0,5-3)	13,4 (18 %)	volontaires en bonne santé

Population (écart d'âge)	Dose	C <sub>max</sub> (CV) <sup>a</sup> mg/L	ASC (CV) <sup>a</sup> mg*h/L	t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (écart) heures	t <sub>1/2</sub> (CV) <sup>a</sup> heures	Commentaire
64 ans) 10 en bonne santé, 8 ayant une maladie hépatique	p.o.	2,5 (34 %)	25,1 (26 %)	0,5 (0,5-2,5)	11,7 (26 %)	maladie hépatique (classes A et B de Child-Pugh)
16 hommes (42 – 64 ans) 8 en bonne santé, 8 ayant une maladie hépatique	400 mg p.o.	3,3 (1,4) <sup>e</sup>	30,8 (1,3) <sup>e</sup>	1,5 (0,5-3)	11,6 (1,1) <sup>e</sup>	volontaires en bonne santé
		2,6 (1,2) <sup>e</sup>	34,6 (1,2) <sup>e</sup>	1,25 (0,5-2,5)	13,6 (1,2) <sup>e</sup>	maladie hépatique (classe B de Child-Pugh)
9 hommes en bonne santé (23 – 45 ans)	400 mg i.v./p.o.	3,4 (20 %)	35,5 (14 %)	1 (0,75-1,5)	11,6 (10 %)	voie i.v. seulement ; (perfusion de 60 min)
		3 (12 %)	28,5 (12 %)	1 (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

<sup>a</sup> Les valeurs sont des moyennes géométriques (coefficient de variation).

<sup>b</sup> Médiane (écart).

<sup>c</sup> Paramètres pharmacocinétiques après la prise d'un comprimé par jour pendant 7 jours.

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

<sup>e</sup> Les valeurs sont des moyennes géométriques (ÉT).

Légende : PO = voie orale ; IV = voie intraveineuse; C<sub>max</sub> = concentration sérique maximale ; t<sub>max</sub> = délai d'obtention de la C<sub>max</sub> ; ASC = aire sous la courbe en fonction du temps ; t<sub>1/2</sub> = demi-vie sérique ;

Cl<sub>cr</sub> = clairance de la créatinine ; HD = hémodialyse ; DPCA = dialyse péritonéale continue ambulatoire.

### Absorption

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 du chlorhydrate de moxifloxacin.

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

## Distribution

Le taux de liaison du chlorhydrate de moxifloxacin aux protéines sériques est d'environ 50 %, indépendamment de la concentration du médicament. Comme le montre le Tableau 11, le volume de distribution du chlorhydrate de moxifloxacin est d'entre 1,7 et 2,7 L/kg. Le chlorhydrate de moxifloxacin diffuse dans l'ensemble de l'organisme et les concentrations tissulaires sont souvent supérieures aux concentrations plasmatiques. La moxifloxacin a été retrouvée dans la salive, les sécrétions nasales et bronchiques, la muqueuse des sinus et les tissus et liquides abdominaux après l'administration de 400 mg par voie orale ou intraveineuse. Les concentrations de moxifloxacin dans divers tissus et liquides après l'administration d'une dose de 400 mg par voie orale ou intraveineuse 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 moxifloxacin (moyenne ± ÉT) après l'administration par voie orale ou intraveineuse de 400 mg<sup>a</sup>**

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

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

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

<sup>c</sup> Les concentrations dans les sinus ont été mesurées après 5 jours de traitement.

<sup>d</sup> Deux heures après l'administration.

<sup>e</sup> 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. Les clairances apparentes corporelles totale et rénale moyennes (± ÉT) sont respectivement de 12 ± 2 L/h et de 2,6 ± 0,5 L/h.

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

### **Pédiatrie (< 18 ans)**

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

### **Gériatrie (≥ 65 ans)**

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

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

### **Sexe**

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

femmes quant à la pharmacocinétique de la moxifloxaciné 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 moxifloxaciné une seule fois. On a comparé la pharmacocinétique de la moxifloxaciné 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'ASC<sub>24</sub>, de 47 mg•h/mL et la demi-vie d'élimination, de 14 heures après l'administration de 400 mg par jour par voie orale.

### **Insuffisance hépatique**

Au cours d'études sur l'administration d'un seul comprimé à 400 mg à 6 patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et à 10 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l'exposition systémique moyenne à la 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 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 moxifloxacinine a été étudiée chez des patients dont la  $Cl_{cr}$  était < 20 mL/min et qui étaient soit en hémodialyse, soit en dialyse péritonéale continue ambulatoire (8 en HD, 8 en DPCA). Les paramètres pharmacocinétiques ont été comparés à ceux obtenus dans le passé chez des volontaires en bonne santé ( $Cl_{cr} > 90$  mL/min ; administration d'une seule dose de 400 mg de moxifloxacinine par voie orale).

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

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

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

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

Les épreuves d'effort ont indiqué qu'il n'y avait pas de dépendance inverse par rapport au débit de dose.

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

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

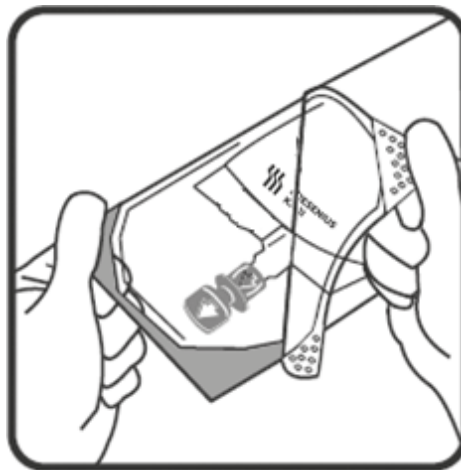
## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver la moxifloxacine injectable à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). NE PAS RÉFRIGÉRER. Craint la lumière.

Si la solution intraveineuse est réfrigérée, une précipitation peut survenir. Le précipité se dissout à température ambiante. On recommande donc de ne pas ranger la solution intraveineuse au réfrigérateur.

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Avant d'administrer le produit présenté en sacs **freeflex<sup>MD</sup>**, passer en revue les directives suivantes :

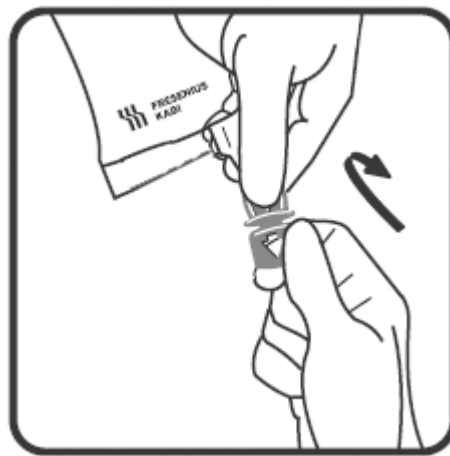


1. Vérifier la composition de la solution, son numéro de lot et sa date de péremption. Inspecter le contenant en cas d'endommagement ou de fuite.
2. Placer le sac sur une surface plane et propre. Ouvrir le suremballage.

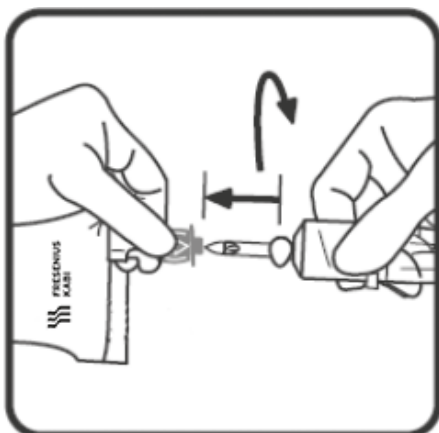
S'il est abîmé, ne pas l'utiliser.



3. Repérer l'orifice bleu de perfusion (encerclé du côté droit). C'est l'orifice destiné à l'administration du produit.



4. Placer et garder le sac sur une surface plane et propre. Rompre le témoin d'inviolabilité bleu cassable recouvrant l'orifice de perfusion **freeflex**<sup>MD</sup>.



5. Fermer la pince à roulette de la tubulure d'administration. Enfoncer le perforateur jusqu'à ce que le collier de plastique transparent de l'orifice rencontre le rebord du perforateur.
6. Utiliser une tubulure standard sans prise d'air ou si on dispose d'une tubulure avec prise d'air, fermer la prise d'air.
7. Suspending le sac en l'accrochant à la potence de perfusion. Appuyer sur la chambre compte-gouttes pour obtenir le niveau de liquide. Amorcer la perfuseuse. Raccorder et régler le débit.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque dose prête à l'emploi de 250 mL de Moxifloxacin injectable est présentée dans un sac en polyoléfine (**freeflex<sup>MD</sup>**) de 300 mL contenant 400 mg de moxifloxacin (sous forme de chlorhydrate) au pH compris entre 4 à 6. Chaque sac **freeflex<sup>MD</sup>** est conditionné dans un suremballage-coques stérile enduit d'une pellicule d'aluminium et doté d'une fenêtre transparente claire d'environ un pouce sur une extrémité. Les suremballages-coques, scellés individuellement, sont emballés dans des boîtes de 1, 10, 20, 25 ou 40 unités. La teinte jaune de la solution n'est pas modifiée par la stabilité de la solution et ne témoigne pas de la stabilité de la solution. **IL N'EST PAS NÉCESSAIRE DE DILUER LA SOLUTION.**

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : acétate de sodium trihydraté, USP ; sulfate disodique (sulfate de sodium anhydre), USP ; acide sulfurique, NF pour l'ajustement du pH ; et, eau pour injection, USP.

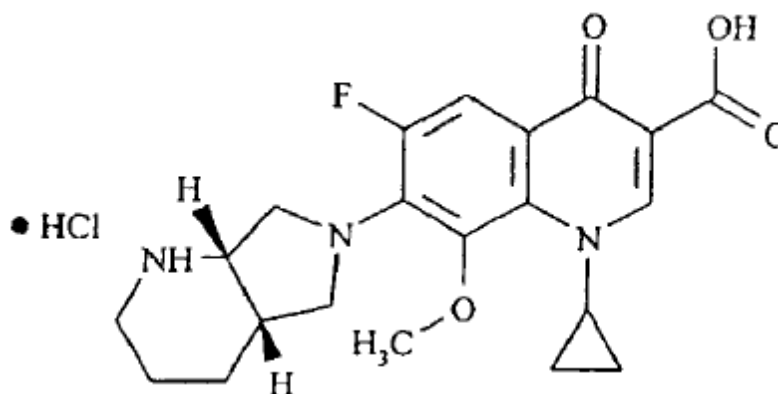
Avant d'administrer la solution intraveineuse, il faut s'assurer qu'elle est limpide, qu'elle ne contient pas de particules ni de précipité, qu'elle ne présente aucune coloration anormale et qu'il n'y a pas de fuite. Les solutions troubles, les solutions qui présentent des particules, des précipités ou une coloration anormale, ainsi que les solutions qui fuient ne doivent pas être utilisées.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Chlorhydrate de moxifloxacin
Nom chimique :	chlorhydrate de l'acide cyclopropyl-1-7-[(S,S)-2,8-diaza-bicyclo[4.3.0]non-8-yl]-6-fluoro-8-méthoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléine-carboxylique
Formule moléculaire :	$C_{21}H_{24}FN_3O_4 \cdot HCl$
Masse moléculaire :	437,9 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 fluoroquinolones, la moxifloxacin a une fonction méthoxy en position 8 et un fragment cyclique diazabicyclononyle ayant une configuration S,S en position 7.

## ESSAIS CLINIQUES

### Sinusite bactérienne aiguë

#### *Plan des essais*

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

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

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

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

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

Légende : 1 fois/jour = une fois par jour ; 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 de 95 %
0116	204/211 (97 %)	S/O	204/225 (91 %)	1,5 %, 10,6 %
0125	270/336 (80 %)	S/O	S/O	76 %, 84 % <sup>a</sup>
0126	154/191 (81 %)	S/O	176/193 (91 %)	-17,1 %, -3,8 %
0161	S/O	203/217 (94 %)	210/222 (95 %)	-5,5 %, 3,4 %
100107	S/O	200/223 (90 %)	209/234 (89 %)	-5,1 %, 6,2 %

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

## Effacité – Résultats microbiologiques

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

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400 mg 1 fois/jour, 7 jours n/N (%) <sup>a</sup>	Moxifloxacine 400 mg 1 fois/jour, 10 jours n/N (%) <sup>a</sup>	Médicament comparateur n/N (%) <sup>a</sup>	Intervalle de confiance de 95 %
0116	103/109 (95 %)	S/O	96/115 (84 %)	3,6 %, 19,7 %
0125	72/74 (97 %) <sup>b</sup>	S/O	S/O	S/O <sup>c</sup>
0161	S/O	84/86 (98 %)	68/72 (94 %)	-3,2 %, 8,7 %

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

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

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

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

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

**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 (%)
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	Nbre de patients	Sexe <sup>a</sup>	Âge moyen ± ÉT (années) <sup>a</sup>
0124 Europe <sup>b</sup> (3)	Répartition aléatoire, double insu, contrôle par substance active	Réponse clinique 7 jours après le traitement	Moxifloxacine, 400 mg 1 fois/jour, 5 jours	322	F : 131 (41 %) H : 191 (59 %)	60 ± 14
			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, contrôle par substance active	Réponse clinique globale de 7 à 17 jours après le traitement <sup>c</sup>	Moxifloxacine, 400 mg 1 fois/jour, 5 jours	250	F : 115 (46 %) H : 135 (56 %)	56,8 ± 15,2
			Moxifloxacine, 400 mg 1 fois/jour, 10 jours	256	F : 116 (45 %) H : 140 (55 %)	56,1 ± 15,6
			Clarithromycine 500 mg bid, 10 jours	251	F : 124 (49 %) H : 127 (51 %)	55,4 ± 15,9

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

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

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

Légende : 1 fois/jour = une fois par jour ; 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 1 fois/jour, 5 jours n/N (%)	Médicament comparateur <sup>a</sup> n/N (%)	Intervalle de confiance de 95 %
0124	287/322 (89 %)	289/327 (88 %)	-3,9 %, 5,8 %
0127	222/250 (89 %)	224/251 (89 %)	-6,1 %, 4,2 %



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

### ***Efficacité - Résultats microbiologiques***

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

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

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

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

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

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

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

#### ***Plan des essais***

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

N° de l'essai et pays	Plan de l'étude	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité	Traitement	N <sup>bre</sup> de patients	Sexe <sup>a</sup>	Âge moyen ± ÉT (années) <sup>a</sup>
0119 Europe <sup>b</sup> , RDM <sup>c</sup> (5)	Répartition aléatoire, double insu, contrôle par substance active	Réponse clinique de 3 à 5 jours après le traitement	Moxifloxacine 200 mg 1 fois/jour, 5 jours	180	F : 65 (36 %) H : 115 (64 %)	47,8 ± 20,5
			Moxifloxacine 400 mg 1 fois/jour, 5 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 É.-U. (6)	Essai ouvert non contrôlé	Réponse clinique globale de 14 à 35 jours après le traitement <sup>d</sup>	Moxifloxacine 400 mg 1 fois/jour, 5 jours	196	F : 83 (42 %) H : 113 (58 %)	48,9 ± 18,5
0130 É.-U. (7)	Répartition aléatoire, double insu, contrôle par substance active	Réponse clinique globale de 14 à 35 jours après le traitement <sup>d</sup>	Moxifloxacine 400 mg 1 fois/jour, 5 jours	194	F : 104 (54 %) H : 90 (46 %)	48,4 ± 17,3
			Clarithromycine 500 mg bid, 10 jours	188	F : 95 (51 %) H : 93 (49 %)	48,5 ± 17,5

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

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

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

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

Légende : 1 fois/jour = une fois par jour ; bid = deux fois par jour

### *Efficacité - 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 <sup>a</sup> n/N (%)	Intervalle de confiance de 95 %
0119	167/177 (94 %)	164/174 (94 %)	-6,7 %, 4,1 %
0129	182/196 (93 %)	S/O	88,1 %, 95,9 % <sup>a</sup>
0130	184/194 (95 %)	178/188 (95 %)	-3,7 %, 5,3 %

<sup>a</sup> Pour l'essai 0129, 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 22 – Taux de réponse bactériologique – 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 <sup>a</sup> n/N (%)	Intervalle de confiance de 95 %
0119	37/47 (79 %)	29/41 (71 %)	-10,2 %, 26,2 %
0129	106/116 (91 %)	S/O	84,3 %, 95,6 <sup>a</sup> %
0130 <sup>b</sup>	107/110 (97 %)	105/109 (96 %)	-4,6 %, 6,5 %

<sup>a</sup> Pour l'essai 0129, l'intervalle de confiance 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.

<sup>b</sup> Pour l'essai 0130, les taux de réponse bactériologique ont été déterminés à la fin du traitement, contrairement à la réponse clinique (fin du traitement plus 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 n/N (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
0119 <sup>a</sup>	14/16 (88 %)	12/13 (92 %)
0129	13/14 (93 %)	S/O
0130	17/17 (100 %)	18/19 (95 %)
Données réunies	44/47 (74 %)	30/32 (94 %)
<i>Haemophilus influenzae</i>		
0119 <sup>a</sup>	6/8 (75 %)	5/10 (50 %)
0129	11/13 (85 %)	S/O
0130	22/23 (96 %)	14/16 (88 %)
Données réunies	39/44 (87 %)	19/26 (73 %)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
0119 <sup>a</sup>	22/24 (92 %)	30/32 (94 %)
0129	27/29 (93 %)	S/O
0130	23/24 (96 %)	20/20 (100 %)
Données réunies	72/77 (94 %)	50/52 (96 %)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		
0119 <sup>a</sup>	19/19 (100 %)	21/23 (91 %)
0129	56/63 (89 %)	S/O
0130	42/45 (93 %)	43/44 (98 %)
Données réunies	117/127 (92 %)	64/67 (96 %)
<i>Moraxella catarrhalis</i>		
0119 <sup>a</sup>	1/2 (50 %)	3/3 (100 %)
0129	4/4 (100 %)	S/O
0130	6/7 (86 %)	2/2 (100 %)
Données réunies	11/13 (85 %)	5/5 (100 %)

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

*Pneumonie extrahospitalière – Administration par voie intraveineuse*

*Plan des essais*

**Tableau 24 – Plan des essais de base sur le traitement séquentiel intraveineux/oral de la pneumonie extrahospitalière**

No de l'essai et pays	Plan de l'étude	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité	Traitement	N <sup>bre</sup> de patients.	Sexe <sup>a</sup>	Âge moyen ± ÉT (années) <sup>a</sup>
100039 Canada, É.-U. <a href="#">(8,9)</a>	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
			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 <sup>b</sup> , Israël, Afrique du Sud <a href="#">(9,10)</a>	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

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

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

Légende : 1 fois/jour = une fois par jour ; 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 intraveineux/oral de la PEH**

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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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 %).

### *Efficacité - Résultats microbiologiques*

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

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

<sup>a</sup> 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 intraveineux/oral de la PEH**

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400/400 mg par voie intraveineuse/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 %)

**Tableau 27 – Taux d'élimination des agents pathogènes – Sujets cliniquement et microbiologiquement évaluable des essais de base sur le traitement séquentiel intraveineux/oral de la PEH**

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400/400 mg par voie intraveineuse/orale 1 fois/jour pendant 7 à 14 jours n/N (%)	Médicament comparateur n/N (%)
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 mcg/mL), céphalosporines de 2<sup>e</sup> génération (p. ex. céfuroxime axétil), 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 <sup>e</sup> génération	25/26 (96 %)	25/26 (96 %)
Résistance aux macrolides <sup>a</sup>	22/23 (96 %)	22/23 (96 %)
Résistance au triméthoprime-sulfaméthoxazole	28/30 (93 %)	28/30 (93 %)
Résistance aux tétracyclines	17/18 (94 %)	17/18 (94 %)

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

### **Infection intra-abdominale compliquée – Administration intraveineuse**

#### *Plan des essais*

L'administration séquentielle intraveineuse/orale de chlorhydrate de moxifloxacine contre les infections intra-abdominale compliquées a été étudiée au cours de deux essais de base de phase III. Le diagnostic primaire chez chaque patient était une infection intra-abdominale dont le diagnostic ou le traitement exigeait une intervention chirurgicale ou un drainage percutané. Le Tableau 30 donne un aperçu du plan des essais.

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

No de l'essai et pays	Plan de l'étude	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité	Traitement	Nbre de patients	Sexe <sup>a</sup>	Âge moyen ± ÉT (années) <sup>a</sup>	Score APACHE II <sup>a</sup>
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 Europe <sup>b</sup> , Argentine, Brésil, Israël, Mexique,	Répartition aléatoire, essai ouvert, contrôle par substance active	Réponse clinique de 28 à 42 jours après le début du	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

Afrique du Sud		traitement	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
----------------	--	------------	---	-----	----------------------------------	-------------	-----------

<sup>a</sup> 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).

<sup>b</sup> Europe : Autriche, Belgique, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Italie, Pays-Bas, Espagne, Suède, Suisse.  
Légende : 1 fois/jour = une fois par jour ; bid = deux fois par jour ; tid = trois fois par jour ; qid = quatre fois par jour ; i.v. = intraveineux

### *Effacité - Réponse clinique*

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

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

<sup>a</sup> delta de 10 % défini dans le protocole

### *Effacité – Résultats microbiologiques*

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

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

<sup>a</sup> delta de 10 % défini dans le protocole



**Tableau 33 – Taux d'élimination des agents pathogènes<sup>a</sup> – Sujets cliniquement et microbiologiquement évaluable des essais de base sur le traitement séquentiel intraveineux/oral des infections intra-abdominales compliquées**

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400/400 mg par voie intraveineuse/orale 1 fois/jour pendant 5 à 14 jours n/N (%)	Médicament comparateur n/N (%)
<b>Aérobies Gram positif</b>		
<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 %)	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 %)
Données réunies	30/41 (73,2 %)	47/56 (83,9 %)
<b>Aérobies Gram négatif</b>		
<i>Escherichia coli</i>		
100272	67/87 (77 %)	69/90 (76,7 %)
10209	92/117 (78,6 %)	102/120 (85 %)
Données réunies	159/204 (77,9 %)	171/210 (81,4 %)
<i>Proteus mirabilis</i>		
100272	3/4 (75 %)	5/5 (100 %)
10209	6/7 (85,7 %)	6/9 (66,7 %)
Données réunies	9/11 (81,8 %)	11/14 (78,6 %)
<b>Anaérobies</b>		
<i>Bacteroides fragilis</i>		
100272	35/41 (85,4 %)	36/50 (72 %)
10209	30/36 (83,3 %)	28/31 (90,3 %)
Données réunies	65/77 (84,4 %)	64/81 (79 %)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>		
100272	29/36 (80,6 %)	27/38 (71,1 %)
10209	1/2 (50 %)	3/3 (100 %)
Données réunies	30/38 (78,9 %)	30/41 (73,2 %)
<i>Clostridium perfringens</i>		
100272	6/7 (85,7 %)	3/5 (60 %)
10209	2/3 (66,7 %)	6/8 (75 %)
Données réunies	8/10 (80 %)	9/13 (69,2 %)

<sup>a</sup> élimination et 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 intraveineuse/orale contre les infections compliquées de la peau et des annexes**

No de l’essai et pays	Plan de l’étude	Principal paramètre d’évaluation de l’efficacité	Traitement	Nbre de patients	Sexe <sup>c</sup>	Âge moyen ± ÉT (années) <sup>c</sup>
100273 AN <sup>a</sup> /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, 3/0,375 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 <sup>b</sup> , 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 %)	51,8 ± 1,08
			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

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

<sup>b</sup> Europe : Allemagne, Hongrie, Espagne ; RDM (reste du monde) : Colombie, Mexique, République sud-africaine, Philippines, Taïwan, Israël.

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

Légende : 1 fois/jour = une fois par jour ; bid = deux fois par jour ; tid = trois fois par jour ; i.v. = intraveineux

### ***Efficacité - Réponse clinique***

**Tableau 35 – Taux de réponse clinique – Sujets cliniquement évaluables des essais de base sur le traitement séquentiel intraveineux/oral des infections compliquées de la peau et des annexes<sup>a</sup>**

Numéro de l’essai	Moxifloxacine 400/400 mg par voie intraveineuse /orale 1 fois/jour n/N <sup>b</sup> (%)	Médicament comparateur n/N (%)	Intervalle de confiance de 95 %
100273	143/180 (79,4 %)	153/187 (81,8 %)	-12,04, 3,29 <sup>c</sup>
10279	254/315 (80,6 %)	268/317 (84,5 %)	-9,41, 2,18 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> n = nombre de cas de guérison clinique ; N = nombre total de patients

<sup>c</sup> delta de 15 % défini dans le protocole par la méthode de Mantel-Haenszel.

<sup>d</sup> delta de 10 % défini dans le protocole par la méthode de Mantel-Haenszel.

### **Effficacité - Résultats microbiologiques**

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

Numéro de l'essai	Moxifloxacine 400/400 mg par voie intraveineuse/orale 1 fois/jour n/N <sup>a</sup> (%)	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 %)	140/172 (81,4 %)	-13, 4,4

<sup>a</sup> 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 intraveineux/oral des infections compliquées de la peau et des annexes**

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

<sup>a</sup> 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 fluoroquinolones causaient une arthropathie chez les animaux immatures. Au cours d'études sur des chiots, l'administration quotidienne par voie orale de 30 mg/kg ou plus de moxifloxacine, le principe actif du chlorhydrate de moxifloxacine (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 fluoroquinolones, 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 fluoroquinolones 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  $0,95 \pm 0,1$  mg/L. Les  $C_{max}$  et ASC moyennes ( $\pm$  ÉT) produites à l'état d'équilibre par l'administration d'une perfusion de 60 minutes de 400 mg de chlorhydrate de moxifloxacin une fois par jour à de jeunes hommes en bonne santé sont respectivement de  $4,2 \pm 0,8$  g/L et

$38 \pm 4,7 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ . La  $C_{\text{max}}$  est obtenue à la fin d'une perfusion de 60 minutes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les concentrations plasmatiques augmentent de façon proportionnelle à la dose jusqu'à la plus forte dose étudiée (dose unique de 1 200 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 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 (voir MODE D'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 du chlorhydrate de moxifloxacin.

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

### ***Distribution***

Le taux de liaison 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 ou intraveineuse. Les concentrations de moxifloxacin dans divers tissus et liquides après l'administration d'une dose de 400 mg par voie orale ou intraveineuse sont résumées au Tableau 11 (voir MODE D'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 % ± 4 % d'une dose administrée par voie orale est éliminée soit sous forme inchangée, soit sous forme de métabolites connus. Les clairances apparentes corporelles totale et rénale moyennes (± ÉT) sont respectivement de 12 ± 2 L/h et de 2,6 ± 0,5 L/h.

### ***Populations particulières***

#### **Pédiatrie (< 18 ans)**

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

#### **Gériatrie (≥ 65 ans)**

L'administration par voie orale de 400 mg de moxifloxacin pendant 10 jours à 16 volontaires âgés (8 hommes et 8 femmes) et à 16 volontaires jeunes (8 hommes et 8 femmes) en bonne santé n'a pas produit de modifications liées à l'âge de la pharmacocinétique de la moxifloxacin. Seize volontaires en bonne santé de sexe masculin (8 jeunes et 8 âgés) ont reçu 200 mg de moxifloxacin par voie orale une seule fois. L'importance de l'exposition systémique (ASC et  $C_{max}$ ) 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

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

#### **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'ASC<sub>24</sub>, de 47 mg•h/mL et la demi-vie d'élimination, de 14 heures après l'administration de 400 mg par jour par voie orale.

## Insuffisance rénale

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

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

La pharmacocinétique d'une seule dose et de doses multiples de moxifloxaciné 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 moxifloxaciné par voie orale). Après l'administration d'une seule dose de 400 mg de moxifloxaciné par voie orale, l'ASC de la moxifloxaciné 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 moxifloxaciné 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 moxifloxaciné 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 moxifloxaciné une fois par jour pendant 7 jours à des patients en HD ou en DPCA a produit une exposition systémique moyenne (ASC<sub>ÉE</sub>) à la

moxifloxacin 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 et le glucuroconjugué (M2) ont été retirés de l'organisme par la 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 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 moxifloxacin (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 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 et par voie intraveineuse. Les données sur les patients viennent des études cliniques de phase III sur l'administration de 400 mg de moxifloxacin par voie orale et par voie intraveineuse. Dans tous les cas, les données sur l'espace Q-T présentées sont corrigées en fonction de la fréquence cardiaque (Q-Tc) au moyen de la correction de Bazett. L'espace Q-Tc initial mesuré le premier jour du traitement avant l'administration de la 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 (n = 112 sujets), l'allongement moyen de l'espace Q-Tc, au délai d'obtention prévu des concentrations plasmatiques maximales après l'administration par voie orale d'un seul comprimé à 400 mg de moxifloxacine, a été de  $7 \pm 23$  ms ( $1,8 \pm 5,6$  %). Au cours d'une étude sur la pharmacologie clinique de multiples doses de 400 mg de moxifloxacine administrées par voie orale (n = 47), l'allongement moyen de l'espace Q-Tc à l'état d'équilibre (mesuré le 10<sup>e</sup> jour) a été de 12,3 ms. L'allongement de l'espace Q-Tc a été supérieur à 450 ms chez quatre hommes et supérieur à 60 ms chez un homme.

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

Au cours d'essais cliniques de phase III menés auprès de 787 patients chez qui on avait effectué un ECG au départ et à la fin de l'essai, l'allongement moyen de l'espace Q-Tc ( $\pm$  ÉT), au moment prévu de l'obtention des concentrations maximales après l'administration par voie orale de 400 mg de moxifloxacine, a été de  $6 \pm 26$  ms. Au cours d'essais cliniques de phase III menés auprès de 176 patients chez qui on avait effectué un ECG au départ et à la fin de l'essai, l'allongement moyen de l'espace Q-Tc ( $\pm$  ÉT) après une perfusion intraveineuse d'une heure de 400 mg de moxifloxacine a été de  $9 \pm 24$  ms (1<sup>er</sup> jour ; n = 176) et de  $3 \pm 29$  ms (3<sup>e</sup> jour ; n = 290). Une analyse des données des deux études de phase III obtenues à divers moments après la perfusion de moxifloxacine a permis de faire les constatations suivantes. De 0 à 3 heures après une perfusion de 60 minutes de 400 mg de moxifloxacine (n = 86) le premier jour du traitement, l'allongement moyen de l'espace Q-Tc ( $\pm$  ÉT) a été de  $14 \pm 26$  ms. Toutefois, le premier jour du traitement, de 0 à 4 heures après une perfusion de 60 minutes de 400 mg de moxifloxacine (n = 176), l'allongement moyen de l'espace Q-Tc ( $\pm$  ÉT) a été de  $9 \pm 24$  ms. De 1 à 3 heures après une perfusion de 60 minutes de 400 mg de moxifloxacine (n = 90), l'allongement moyen de l'espace Q-Tc ( $\pm$  ÉT) a été de  $5 \pm 20$  ms. Les valeurs correspondantes après 3 jours d'une perfusion quotidienne de 60 minutes de 400 mg de moxifloxacine ont été de  $7 \pm 30$  ms (0 à 3 heures ; n = 71), de  $3 \pm 29$  ms (de 0 à 4 heures ; n = 290) et de  $0 \pm 26$  ms (de 1 à 4 heures ; n = 83) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## MICROBIOLOGIE

*In vitro*, le chlorhydrate de moxifloxacine agit sur une vaste gamme de microorganismes aérobies et anaérobies Gram positif et Gram négatif, ainsi que de microorganismes intracellulaires. L'action bactéricide de la moxifloxacine résulte d'une inhibition des topoisomères 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 résistant 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 donne 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 <sup>bre</sup> d'isolats	CMI (mg/L)		
		CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	Écart
<b>GRAM POSITIF</b>				
<i>Enterococcus faecalis</i> <sup>a,b</sup>	16	0,25	2	0,25 -16
<i>Streptococcus anginosus</i> <sup>a</sup>	40	0,125	0,25	0,06 – 0,25
<i>Staphylococcus aureus</i>	115	0,06	0,125	0,03 – 4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	77	0,125	0,25	0,06 – 0,5
sensible à la pénicilline	5324		0,25	0,06 – 1
sensibilité intermédiaire à la pénicilline	964		0,25	0,06 – 1
Résistance à la pénicilline pénicilline (CMI ≥ 2 mcg/mL)	348		0,25	0,06 – 0,25
<b>GRAM NÉGATIF</b>				
<i>Bacteroides fragilis</i> <sup>a</sup>	71	0,5	1	0,03 – 8
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <sup>a</sup>	52	1	2	0,125 – 16
<i>Clostridium perfringens</i> <sup>a</sup>	10	0,5	0,5	0,25 – 0,5
<i>Escherichia coli</i> <sup>a</sup>	182	0,125	0,25	0,008 – 16
<i>Haemophilus influenzae</i>	120	0,03	0,06	0,008 – 0,25
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	39	0,06	0,5	0,015 – 8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48	0,125	0,5	0,06 – 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	86	0,06	0,125	0,03 – 0,25

<i>Proteus mirabilis</i> <sup>a</sup>	10	0,25	0,5	0,25 – 0,5
<b>AUTRES MICROORGANISMES</b>				
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	19		1	0,06 – 1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	131		0,06	0,06 – 0,12

<sup>a</sup> selon les essais cliniques seulement

<sup>b</sup> souches sensibles à la vancomycine seulement ; de nombreuses souches ne sont que modérément sensibles

Légende : CMI = concentrations minimales inhibitrices

*In vitro*, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la moxifloxacin sont de 2 mg/L ou moins contre la plupart ( $\geq 90$  %) des souches de microorganismes données dans le Tableau 39. Toutefois, l'innocuité et l'efficacité de la moxifloxacin pour le traitement des infections cliniques causées par ces microorganismes n'ont pas été démontrées au cours d'essais cliniques convenables et strictement contrôlés.

On ne connaît pas la portée clinique des données *in vitro* présentées dans le Tableau 39.

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

Espèce	Nbre d'isolats	CMI (mg/L)		
		CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	Écart
<i>Bacteroides fragilis</i> <sup>a</sup>	310		2	0,25-4
<i>Clostridium perfringens</i> <sup>a</sup>	88		0,5	0,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	92		0,5	0,06-0,5
<i>Enterococcus faecalis</i> <sup>a</sup>	1019		16	0,5-16
<i>Enterococcus faecium</i>	925		16	0,12- > 32
Espèce <i>Enterococcus</i>	2562		16	0,25- > 32
<i>Escherichia coli</i> <sup>a</sup>	276		0,06	0,008-4
Espèce <i>Fusobacterium</i>	160		1	0,25-8
<i>Haemophilus influenzae</i>				
producteur de bêta-lactamase	477		0,06	0,016-0,06
non producteur de bêta-lactamase	999		0,06	0,016-0,06
<i>Legionella pneumophila</i>	67	0,015-0,03	0,015-0,125	0,03-0,125
Espèce <i>Legionella</i>	149		0,125	0,015-0,25
<i>Listeria monocytogenes</i>	80	0,25	0,5	0,06-0,5
<i>Morganella morganii</i>	92	0,06-0,25	0,13-16	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> <sup>a</sup>	236		0,25	0,25-4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	371		8	8- > 32
<i>Staphylococcus aureus</i>				
sensible à la méthicilline	526		0,12	0,06-2
résistant à la méthicilline	309		4	2-8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	233		0,12	0,1-2
Groupe <i>Streptococcus viridans</i>	334		0,25	0,25-0,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	191		0,5	0,25-0,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1607		0,25	0,1-0,25

<sup>a</sup> Données non issues des études cliniques  
Légende : CMI = concentrations minimales inhibitrices

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

<sup>a</sup> 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).

<sup>b</sup> 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).

Légende : CMI = concentrations minimales inhibitrices

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 <sup>a</sup> 25922	0,008 – 0,06
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,06 – 0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,015 – 0,06
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247 <sup>b</sup>	0,008 – 0,03
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 <sup>c</sup>	0,06 – 0,5

<sup>a</sup> ATCC est une marque déposée de l'American Type Culture Collection.

<sup>b</sup> 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).

<sup>c</sup> 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 enrichie de 2 à 5 % (v/v) de sang lysé de cheval (12).

Légende : CMI = concentrations minimales inhibitrices

### 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 inoculums 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 mcg de moxifloxacin.

Les résultats obtenus par le laboratoire pour l'épreuve de sensibilité standard effectuée avec un disque renfermant 5 mcg 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
<b>Épreuves portant sur les entérobactéries et les staphylocoques.</b>	
≥ 19	Sensible (S)
16 - 18	Sensibilité intermédiaire (I)
≤ 15	Résistant (R)
<b>Épreuves portant sur <i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Haemophilus parainfluenzae</i><sup>a</sup></b>	
≥ 18	Sensible (S)
<b>Épreuves portant sur les espèces des genres <i>Streptococcus</i> (dont <i>Streptococcus pneumoniae</i>)<sup>b</sup> et <i>Enterococcus</i></b>	
≥ 18	Sensible (S)

15 - 17	Sensibilité intermédiaire (I)
≤ 14	Résistant (R)

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

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

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

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

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 mcg de moxifloxacin 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 mcg de moxifloxacin**

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

<sup>a</sup> ATCC est une marque déposée de l'American Type Culture Collection.

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

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

### **Méthodes dans le cas des bactéries anaérobies**

Pour les bactéries anaérobies, la sensibilité à la moxifloxacin, exprimée sous forme de CMI, peut être déterminée au moyen de méthodes standardisées (13) comme les méthodes de dilution en gélose de référence<sup>a</sup>. Les CMI obtenues doivent être interprétées selon les critères qui figurent au Tableau 44.

**Tableau 44 – Interprétation des CMI des bactéries anaérobies<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> 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 mcg d'hémine, de 1 mcg de vitamine K1 par mL et de 5 % (v/v) de sang de mouton hémolysé (13).

Légende : CMI = concentrations minimales inhibitrices

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 moxifloxacin des bactéries anaérobies**

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

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

<sup>b</sup> ATCC est une marque déposée de l'American Type Culture Collection.

Légende : CMI = concentrations minimales inhibitrices

## TOXICOLOGIE

Les principaux organes cibles des effets toxiques de la moxifloxacin, le principe actif de la moxifloxacin, sont les mêmes que ceux d'autres fluoroquinolones, 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)	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> mg/kg de poids corporel. (intervalle de confiance de 95 %)
	NMRI (♂)		orale	environ 435

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

Espèce	Souche (sexe)	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> mg/kg de poids corporel. (intervalle de confiance de 95 %)
Souris	NMRI (♀)	5	orale	environ 758 (400-1 305)
	NMRI (♂)		intraveineuse	environ 105 (84-132)
	NMRI (♀)		intraveineuse	environ 130 (116-145)
	WU(♂)		orale	environ 1 320
	WU (♀)		orale	environ 1 320
	WU (♂)		intraveineuse	environ 112
	WU (♀)		intraveineuse	environ 146
Singe	Cynomolgus (♂)	2	dose unique/voie orale	environ 1 500 mg/kg

**Toxicité de doses répétées**

Comme le montre le Tableau 47, la toxicité de la moxifloxacine a été étudiée après l'administration de plusieurs doses à des rats (voies orale et intraveineuse), des beagles (voie orale) et des singes Rhésus (voies orale et intraveineuse).

**Tableau 47 - Résultats des études de toxicité de doses répétées chez les animaux**

Espèce (N <sup>bre</sup> 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	↓ du gain pondéral chez les mâles recevant 100 et 500 mg/kg. NSENO de 20 mg/kg chez les mâles (C <sub>max</sub> = 0,712 mg/L) NSENO de 500 mg/kg chez les femelles (C <sub>max</sub> = 5,22 mg/L)
Rats Wistar (10 ♂, 10 ♀)	0, 5, 15, 45 mg/kg par voie intraveineuse	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 <sub>max</sub> = 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.	↓ du gain pondéral chez les mâles recevant 100,500 et 750 mg/kg. ↑ Hausse de l'ASAT, de ALAT et de la LDH chez les mâles recevant 500 et 750 mg/kg et les femelles recevant 750 mg/kg. Pas d'examen histopathologique. NSENO de 100 mg/kg chez les femelles (C <sub>max</sub> = 0,756 mg/L). NSENO de 20 mg/kg chez les mâles (C <sub>max</sub> = 1,22 mg/L)
Rats Wistar (20 ♂, 20 ♀)	0, 20, 100, 500 mg/kg par gavage	28 semaines	↑ de la consommation d'eau chez les mâles recevant 100 et 500 mg/kg et chez les femelles recevant 500 mg/kg. ↓ du gain pondéral chez les animaux des deux sexes recevant 500 mg/kg. ↑ de l'ASAT et de l'ALAT chez tous les mâles recevant 500 mg/kg et ↑ de la LDH et de la bilirubine



**Tableau 47 - Résultats des études de toxicité de doses répétées chez les animaux**

Espèce (N <sup>bre</sup> par groupe)	Dose et voie d'administration	Durée du traitement	Constatations
			chez les mâles recevant 500 mg/kg. ↑ de l'hormone antéhypophysaire chez les animaux des deux sexes recevant 500 mg/kg. ↓ de N-DEM, O-DEM chez les mâles recevant 100 et 500 mg/kg. ↓ des enzymes P450 chez les mâles recevant 500 mg/kg ; ↑ des enzymes P450 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. NSENSO de 100 mg/kg chez les femelles (C <sub>max</sub> = 0,822 mg/L). NSENSO de 20 mg/kg chez les mâles (C <sub>max</sub> = 1,48 mg/L).
Chiens Beagle (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. ↑ 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. NSENSO : > 10 mg/kg (C <sub>max</sub> = 2,19 mg/L)
Jeunes Beagle (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 ↓ du gain pondéral à la dose de 90 mg/kg. Histopatho : vésication du cartilage articulaire aux doses de 30 et 90 mg/kg. NSENSO : 10 mg/kg (C <sub>max</sub> = 2,97 mg/L)
Singes Rhésus (3 ♂, 3 ♀)	0, 10, 50, 250* mg/kg par gavage * dose réduite à 150 mg/kg à partir du 23 <sup>e</sup> jour.	4 semaines	↓ du gain pondéral ; ↑ 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 <sub>max</sub> = 5,32 mg/L).
Singes Rhésus (3 ♂, 3 ♀)	0, 100, 150 mg/kg par gavage	4 semaines	Baisse du gain pondéral à la dose de 150 mg/kg. Histopatho : foie et moelle osseuse aux doses de 100 et 150 mg/kg. NSENSO : < 100 mg/kg (C <sub>max</sub> = 9,63 mg/L).
Singes Rhésus (4 ♂, 4 ♀)	0, 15, 45, 135 mg/kg par gavage	13 semaines	Salivation à la dose de 45 mg/kg. Salivation, vomissements, réduction de l'activité et baisse du gain pondéral chez les mâles recevant 135 mg/kg. NSENSO : 15 mg/kg (C <sub>max</sub> = 2,35 mg/L chez les mâles et 1,95 mg/L chez les femelles).
Singes Rhésus (4 ♂, 4 ♀)	0, 15, 45, 135 mg/kg par gavage	26 semaines	Mortalité à la dose de 135 mg/kg. ↑ 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 <sub>max</sub> = 2,42 mg/L)
Singes Rhésus	0, 5, 15, 45 mg/kg	4 semaines	Vomissements, salivation, chute de la paupière à la

**Tableau 47 - Résultats des études de toxicité de doses répétées chez les animaux**

Espèce (N <sup>bre</sup> par groupe)	Dose et voie d'administration	Durée du traitement	Constatations
(3 ♂, 3 ♀)	par voie intraveineuse		dose de 45 mg/kg. Niveau sans irritation locale observée : 15 mg/kg. Niveau sans effet toxique général observé : 15 mg/kg (C <sub>max</sub> = 5,07 mg/L).
Singes Rhésus (3 ♂, 3 ♀)	0, 200, 400 mg/animal par perfusion intraveineuse	4 semaines	Hypoactivité, vomissements, salivation et mouvements spastiques à la dose de 400 mg ; inflammation vasculaire et périvasculaire aux doses de 200 et 400 mg. Niveau sans irritation locale observée : > 200 mg/kg. Niveau sans effet toxique général observé : 200 mg/kg (C <sub>max</sub> = 9,9 mg/L).

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

### **Carcinogénicité**

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

### **Toxicologie de la reproduction**

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

La moxifloxacine n'a pas eu d'effet sur la fertilité de rats et de rates recevant par voie orale des doses de jusqu'à 500 mg/kg/jour (3 500 mg/m<sup>2</sup>), ce qui correspond à 63 fois la dose en mg/kg recommandée chez l'humain ou 13 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m<sup>2</sup>. À la dose de 500 mg/kg, qui entraîne des effets toxiques généraux, on a observé de légers effets sur la morphologie des spermatozoïdes (séparation de la tête et du flagelle) et sur le cycle œstral.

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

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

### **Mutagenèse**

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

### **Effets sur le cœur**

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

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

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

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

concentrations plasmatiques de deux à trois fois celles produites par la dose thérapeutique recommandée.

### **Phototoxicité**

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

La moxifloxacinine 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 moxifloxacinine 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 glabres, dites « *hairless* ».

## RÉFÉRENCES

1. Siegert R, Gehanno P, Nikolaidis P, Bagger-Sjoback 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 Apr; 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 Oct;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 Oct;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 Jan;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 Jul;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 Feb; 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 November; 16:748-63.
8. File TM, Larsen SL, Fogarty CM, Schechter RB, Peloquin S, Choudhri SH, et al. Safety and efficacy of sequential (IV to PO) moxifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Today's Therapeutic Trends* 2001;19:251-70.
9. Lode H, Grossman C, Choudhri S, Haverstock D, McGivern J, Herman-Gnjidic Z, et al. Sequential IV/PO moxifloxacin treatment of patients with severe community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2003 Oct;97(10):1134-42.
10. Finch R, Schurmann D, Collins O, Kubin R, McGivern J, Bobbaers H, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 Jun; 46:1746-54.

11. Giordano P, Song J, Peral 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 November;26(5):357-64.
12. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI Document M100-S15. 15th Informational Supplement ed. Wayne, PA2005.
13. NCCLS. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. Approved standard NCCLS Document M11-A6. 6th ed. Wayne, PA2004.
14. Monographie de produit, AVELOX I.V. (moxifloxacin injectable), Bayer Inc., 18 février 2020, n° de contrôle :233350.

**LISEZ CE QUI SUIT POUR SAVOIR COMMENT UTILISER LE MÉDICAMENT EFFICACEMENT  
ET SANS DANGER**

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**

**Pr Moxifloxacin injectable  
(sous forme de chlorhydrate de moxifloxacin)**

Lisez attentivement ce dépliant avant de commencer à utiliser la **Moxifloxacin injectable** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme le dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements 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 la **Moxifloxacin injectable**.

**Mises en garde et précautions importantes**

- Les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones telles que la Moxifloxacin injectable 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 fluoroquinolones tels que la Moxifloxacin injectable
  - 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 qui peuvent être mortelles.
- Pour plus d'informations et pour 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 la Moxifloxacin injectable ? »

Adressez-vous à votre médecin pour savoir si la Moxifloxacin injectable vous convient.

**À quoi sert la Moxifloxacin injectable ?**

Votre médecin vous a prescrit la moxifloxacin injectable parce que vous présentez un certain type d'infection bactérienne.

Les antibactériens tels que la moxifloxacine injectable 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 la Moxifloxacine injectable pourrait favoriser la croissance de bactéries ne pouvant être éliminées par la Moxifloxacine injectable (résistance). Cela signifie que la moxifloxacine injectable pourrait ne pas fonctionner pour vous à l'avenir. Ne partagez votre médicament avec personne.

### **Quel est le mode d'action de la Moxifloxacine injectable?**

La Moxifloxacine injectable est un antibiotique. Elle élimine beaucoup des types de bactéries qui peuvent infecter les poumons, les sinus, l'abdomen et la peau.

### **Quels sont les ingrédients médicinaux de la Moxifloxacine injectable ?**

Ingrédient médicinal : solution de 250 mL renfermant 400 mg de moxifloxacine sous forme de chlorhydrate de moxifloxacine.

Ingrédients non médicinaux : acétate de sodium trihydraté, sulfate disodique (sulfate de sodium anhydre), acide sulfurique pour l'ajustement du pH et eau pour injection.

### **Forme posologie de la Moxifloxacine injectable :**

La solution prête à l'emploi de 250 mL de Moxifloxacine injectable est présentée en sacs de polyoléfine (**freeflex<sup>MD</sup>**) de 300 mL contenant 400 mg de moxifloxacine (sous forme de chlorhydrate). La Moxifloxacine injectable doit être administrée par voie intraveineuse seulement.

### **N'utilisez pas la Moxifloxacine injectable dans les cas suivants :**

- Allergie à la Moxifloxacine injectable (chlorhydrate de moxifloxacine) ou à d'autres antibiotiques de la famille des fluoroquinolones.
- Allergie à l'un des ingrédients du médicament (voir « Quels sont les ingrédients médicinaux de la moxifloxacine injectable? »).

**Pour prévenir les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser le produit, adressez-vous à votre professionnel de la santé avant d'utiliser la Moxifloxacine injectable. 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 la moxifloxacine injectable »)
- 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'un antibiotique de la famille des fluoroquinolones.



- Myasthénie grave, un trouble musculaire.
- Diabète; la Moxifloxacine injectable pourrait interférer avec la glycémie et avec la glycémie des personnes non diabétiques.
- Anévrisme de l'aorte, soit renflement anormal de l'aorte, un gros vaisseau sanguin
- Trouble appelé « maladie anévrismale », soit renflement anormal d'un quelconque gros vaisseau sanguin, chez vous ou chez un membre de votre famille
- Dissection de l'aorte, soit déchirure de la paroi de l'aorte
- Syndrome de Marfan, syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes ou maladie de Behçet
- Hypertension
- Athérosclérose, soit durcissement des vaisseaux sanguins

**Autres mises en garde :**

*Modifications de la glycémie*

Les médicaments comme la Moxifloxacine injectable 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 la Moxifloxacine injectable. Si vous souffrez de diabète, mesurez souvent votre glycémie pendant le traitement par la Moxifloxacine injectable.

Pendant le traitement par la Moxifloxacine injectable :

- 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.

Les quinolones, dont la Moxifloxacine injectable, ont été associées à une distension ou renflement d'un gros vaisseau sanguin appelé « l'aorte » (anévrisme de l'aorte) et à une déchirure de la paroi de l'aorte (dissection de l'aorte).

- Vous êtes plus exposé à ces troubles si :
  - vous êtes âgé
  - vous souffrez ou avez des antécédents familiaux de maladie anévrismale
  - vous souffrez d'un anévrisme de l'aorte ou d'une dissection de l'aorte
  - vous souffrez du syndrome de Marfan, du syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, d'artérite de Takayasu
  - d'artérite à cellules géantes ou de la maladie de Behçet
  - vous souffrez d'hypertension ou d'athérosclérose.
- En cas de douleur soudaine et grave de l'abdomen, de la poitrine ou du dos, de sensation pulsatile dans l'abdomen, d'étourdissements ou de perte de connaissance, obtenez sans tarder des soins médicaux.

Des troubles des tendons peuvent survenir dans les 48 premières heures du traitement.

**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 la Moxifloxacine injectable :**

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

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

**Comment prendre la Moxifloxacine injectable :**

Vous devez vous conformer exactement aux directives du médecin. VOUS NE DEVEZ PAS PRENDRE UNE DOSE SUPÉRIEURE À LA DOSE PRESCRITE.

**Dose habituelle :**

- Votre médecin a déterminé la dose et la durée de traitement qui vous conviennent le mieux en fonction de vos besoins. La dose usuelle de Moxifloxacine injectable chez l'adulte est de 250 mL, soit le contenu d'un sac **freeflex**<sup>MD</sup> de 300 mL, une fois par jour. Le chlorhydrate de moxifloxacine doit être administré par voie intraveineuse.
- Le traitement par la Moxifloxacine injectable 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 :**

Si vous croyez avoir pris une dose excessive de Moxifloxacine injectable, communiquez sans tarder avec votre médecin ou le centre antipoison régional, ou rendez-vous au service des urgences d'un hôpital, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié de prendre le médicament, prenez-le dès que vous en rendez compte, le même jour, sinon prenez la dose habituelle le lendemain. Ne doublez pas la dose pour compenser l'oubli. Si vous ne savez pas quoi faire, consultez votre professionnel de la santé.

**Quels sont les effets secondaires possibles de la Moxifloxacine injectable ?**

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

La liste ci-dessous des effets secondaires possibles de la Moxifloxacine injectable 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 la Moxifloxacine injectable 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 rapides, évanouissements
- b) Si vous présentez des douleurs, un gonflement ou une rupture d'un tendon (effets secondaires qui peuvent durer plus de 30 jours) :
- prenez du repos
  - évitez l'exercice physique
- c) Vous présentez une neuropathie (lésions aux nerfs), dont les symptômes sont :
- douleur, sensation de cuisson, 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.

Autres effets secondaires :

- Changement ou aggravation de la vision (effets secondaires qui peuvent durer plus de 30 jours); 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 la moxifloxacin injectable dans ce cas.
- Problèmes de santé mentale tels que :
  - confusion, maux de tête, tremblements
  - hallucinations, dépression, agitation
  - difficulté à dormir, anxiété, nervosité, pensées suicidaires
 Ces effets secondaires peuvent durer plus de 30 jours.  
 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 et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consulte votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
Battements de cœur irréguliers ou évanouissements			✓
Problèmes de santé mentale			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consulte votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• anxiété</li> <li>• confusion</li> <li>• dépression</li> <li>• sensation d'agitation</li> <li>• agitation ou nervosité</li> <li>• pensées ou gestes suicidaires</li> <li>• hallucinations</li> <li>• incapacité de penser clairement ou de fixer son attention</li> <li>• perte de mémoire</li> <li>• paranoïa ou perte de contact avec la réalité</li> </ul> (Ces effets secondaires peuvent durer plus de 30 jours.)			✓
<b>Troubles neurologiques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• crises épileptiques/ convulsions</li> <li>• tremblements</li> </ul>		✓	
<b>Effets secondaires sur le système nerveux crises :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• symptômes de neuropathie (lésions aux nerfs) : engourdissement, picotements, douleur, sensation de cuisson</li> </ul>			✓
<b>Augmentation de la pression à l'intérieur du crâne</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vision floue ou double</li> <li>• maux de tête</li> <li>• nausées</li> </ul>		✓	
<b>Douleur, inflammation ou rupture d'un tendon</b> (effets secondaires qui peuvent durer plus de 30 jours)			✓
<b>Symptômes d'une réaction allergique (pouvant être mortelle) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• éruptions cutanées</li> <li>• urticaire</li> <li>• battements de cœur rapides</li> <li>• difficulté à respirer</li> <li>• difficulté à avaler</li> <li>• gonflement du visage, des lèvres ou de la langue</li> </ul>			✓
<b>Troubles hépatiques accompagnés de symptômes comme jaunissement de la peau et/ou des yeux, nausées, douleur abdominale, urines foncées et selles claires</b>			✓
<b>Symptômes de troubles intestinaux graves (colite à <i>Clostridium difficile</i>)</b>			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consulte votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• diarrhée persistante</li> <li>• diarrhée sanglante ou aqueuse</li> <li>• douleurs/crampes abdominales ou de l'estomac</li> <li>• sang/mucus dans les selles</li> </ul>			
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Hypoglycémie (faibles taux de sucre dans le sang)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• modification de l'humeur</li> <li>• modification de la vision</li> <li>• confusion</li> <li>• étourdissements</li> <li>• battements de cœur rapides</li> <li>• sensation d'évanouissement imminent</li> <li>• mal de tête</li> <li>• faim</li> <li>• tremblements</li> <li>• sudation</li> <li>• faiblesse</li> </ul>		✓	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Anévrisme de l'aorte (renflement anormal de l'aorte, un gros vaisseau sanguin)/dissection de l'aorte (déchirure de la paroi de l'aorte)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• étourdissements</li> <li>• perte de connaissance</li> <li>• sensation pulsatile dans l'abdomen</li> <li>• douleur abdominale, thoracique ou dorsale grave et soudaine</li> </ul>			✓

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 déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- En téléphonant sans frais 1 866 234-2345.

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

**Conservation :**

La moxifloxaciné injectable doit être conservée :

- à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C)
- à l'abri de la chaleur et de la lumière
- Ne pas réfrigérer.

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

**Pour plus de renseignements sur la moxifloxaciné injectable :**

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé et qui contient les présents renseignements pour le patient sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>); le site Web de Fresenius Kabi Canada (<http://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/>) ou communiquez avec Fresenius Kabi Canada Ltée, en composant le 1 877 821-7724.

Le présent dépliant a été préparé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée  
165 Galaxy Blvd, bureau 100  
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision 19 mars 2020