

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

KANAVIG 5 mg/ml collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 5,45 mg de chlorhydrate de moxifloxacine équivalent à 5 mg de moxifloxacine base.

Chaque goutte oculaire contient 190 microgrammes de moxifloxacine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre (solution)

Solution limpide, vert-jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement topique de la conjonctivite bactérienne purulente, causée par des souches sensibles à la moxifloxacine (voir rubriques 4.4 et 5.1). Il est recommandé de prendre en compte les directives officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes y compris les sujets âgés (> 65 ans)

La posologie est de une goutte dans l'oeil ou les yeux atteint(s), 3 fois par jour.

L'infection devrait normalement s'améliorer endéans les 5 jours et le traitement devrait alors être poursuivi pendant encore 2-3 jours. Si aucune amélioration n'est observée au bout de 5 jours après le début de la thérapie, le diagnostic et/ou le traitement doivent être reconsidérés. La durée de traitement dépend de la sévérité de l'affection et de l'évolution clinique et bactériologique de l'infection.

Population pédiatrique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisants hépatiques et rénaux

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Mode d'administration

Uniquement par voie ophtalmique. Pas pour injection. KANAVIG 5 mg/ml collyre en solution, ne peut pas être injecté par voie sous-conjonctivale ni être introduit directement dans la chambre antérieure de l'œil.

Pour éviter la contamination de l'embout du compte-gouttes et de la solution, il faut faire attention de ne pas toucher les paupières, les zones voisines ou d'autres surfaces avec l'embout du compte-gouttes du flacon.

Pour éviter que les gouttes ne soient absorbées par la muqueuse nasale, notamment chez les nouveau-nés ou les enfants, maintenez les canaux naso-lacrymaux fermés pendant 2 à 3 minutes avec les doigts après avoir administré les gouttes. Après avoir retiré le bouchon, si la bague de sécurité est lâche, la retirer avant utilisation du produit.

En cas d'utilisation de plusieurs médicaments ophtalmiques topiques, les administrations doivent être espacées d'au moins 5 minutes. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres quinolones, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients sous traitement systémique aux quinolones, des réactions d'hypersensibilité graves (anaphylactiques), voire mortelles, ont été observées, parfois après la première dose. Certaines réactions ont été accompagnées d'un collapsus cardio-vasculaire, perte de conscience, angio-oedème (y compris oedème laryngien, pharyngien ou facial), obstruction des voies respiratoires, dyspnée, urticaire et démangeaisons (voir rubrique 4.8).

Arrêtez le médicament si l'utilisation de KANAVIG entraîne une réaction allergique. Les réactions d'hypersensibilité aiguës graves à la moxifloxacin ou à n'importe quel autre ingrédient du produit peuvent exiger un traitement médical d'urgence. En cas de nécessité clinique, on peut avoir recours à l'oxygénothérapie et au traitement des voies respiratoires.

Comme pour d'autres anti-infectieux, l'usage prolongé peut entraîner la prolifération d'organismes insensibles, y compris des mycoses. En cas de surinfection, arrêtez le traitement et commencez une autre thérapie.

Inflammations et ruptures de tendon peuvent survenir lors d'un traitement systémique par des fluoroquinolones, dont la moxifloxacin, en particulier chez les patients âgés et ceux traités en même temps par des corticostéroïdes. Les concentrations plasmatiques de moxifloxacin sont considérablement plus basses après instillation ophtalmique de KANAVIG qu'après administration orale de doses thérapeutiques de moxifloxacin (voir rubrique 4.5 et 5.2). Cependant il faut être très vigilant et au premier signe d'inflammation de tendon, le traitement au KANAVIG doit être interrompu (voir rubrique 4.8).

KANAVIG ne devrait pas être utilisé pour le traitement prophylactique ou empirique de la conjonctivite gonococcique, y compris l'ophtalmia neonatorum gonococcique, étant donné la prévalence de la *Neisseria gonorrhoeae* résistante aux fluoroquinolones. Les patients souffrant d'infections oculaires causées par la *Neisseria gonorrhoeae* devraient recevoir un traitement systémique approprié.

Les patients doivent être avertis de ne pas porter de lentilles de contact s'ils présentent les signes et les symptômes d'une infection oculaire bactérienne.

Population pédiatrique

Il existe très peu de données pour pouvoir déterminer l'efficacité et la sécurité de KANAVIG dans le traitement de la conjonctivite chez les nouveau-nés. Pour cette raison il n'est pas recommandé d'utiliser ce médicament pour traiter la conjonctivite chez les nouveau-nés.

Les nouveau-nés souffrant d'ophthalmia neonatorum devraient recevoir un traitement convenant à leur condition, par exemple un traitement systémique dans les cas provoqués par la *Chlamydia trachomatis* ou la *Neisseria gonorrhoeae*.

Le médicament n'est pas recommandé pour le traitement de la *Chlamydia trachomatis* chez les patients de moins de 2 ans, car il n'a pas été étudié chez de tels patients. Les patients de plus de 2 ans souffrant d'infections oculaires causées par la *Chlamydia trachomatis* devraient recevoir un traitement systémique approprié.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Étant donné la faible concentration systémique de moxifloxacin suivant l'administration oculaire topique du médicament (voir rubrique 5.2), les interactions avec d'autres médicaments sont peu probables.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de KANAVIG chez les femmes enceintes. Cependant, on n'escompte aucun effet sur la grossesse, étant donné que l'exposition systémique à la moxifloxacin est négligeable. Le médicament peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'a pas été établi que la moxifloxacin/métabolites sont excrétées dans le lait. Les études sur l'animal ont montré une faible excrétion dans le lait maternel, suivant l'administration orale de moxifloxacin. Cependant, avec les doses thérapeutiques de KANAVIG, on n'escompte pas d'effets sur le nourrisson allaité. Le médicament peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'administration oculaire de KANAVIG sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

KANAVIG n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, cependant, comme avec tous les collyres, une vision floue transitoire ou d'autres troubles visuels peuvent influencer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas d'une vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Lors des études cliniques incluant 2252 patients, KANAVIG a été administré jusqu'à 8 fois par jour. Plus de 1900 de ces patients ont reçu le traitement 3 fois par jour. Le groupe total traité avec le médicament comprenait 1389 patients des États-Unis et du Canada, 586 patients du Japon et 277 patients de l'Inde.

Dans aucune des études cliniques des effets indésirables ophtalmiques ou systémiques graves liés au médicament n'ont été rapportés. Les effets indésirables liés au traitement avec le médicament le plus souvent rapportés étaient des irritations et des douleurs oculaires, survenant avec une fréquence globale de 1 à 2%. Ces réactions étaient légères chez 96% des patients atteints, 1 seul patient ayant dû arrêter le traitement pour cette raison.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont classés selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	hémoglobine diminuée
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	hypersensibilité
Affections du système nerveux	Peu fréquente	maux de tête
	Rare	paresthésie
	Fréquence indéterminée	étourdissement
Affections oculaires	Fréquentes	douleur oculaire, irritation oculaire
	Peu fréquentes	kératite ponctuée, œil sec, hémorragie conjonctivale, hyperhémie oculaire, prurit oculaire, oedème des paupières, gêne oculaire,
	Rares	trouble de l'épithélium cornéen, affection de la cornée, conjonctivite, blépharite, gonflement oculaire, œdème conjonctivale, vision floue, acuité visuelle réduite, asthénopie, érythème de la paupière
	Fréquence indéterminée	endophtalmitis, kératite ulcéralive, érosion cornéenne, abrasion de la cornée, augmentation de la pression intraoculaire, opacité cornéenne, infiltrats cornéens, dépôts cornéens, allergie oculaire, kératite, oedème cornéen, photophobie, oedème des paupières, augmentation de la sécrétion lacrymale, sécrétions oculaires, sensation de corps étranger dans les yeux

Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rares	gêne nasale, douleur laryngo-pharyngée, sensation de corps étranger (gorge)
	Fréquence indéterminée	dyspnée
Affections gastro-intestinaux	Peu fréquente	dysgueusie
	Rare	vomissement
	Fréquence indéterminée	nausées
Affections hépato-biliaires	Rares	alanine aminotransférase augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	érythème, éruption cutanée, prurit, urticaire

Description de certains effets indésirables

Des réactions d'hypersensibilité graves (anaphylactiques), voire mortelles, ont été rapportées, parfois après la première dose, chez les patients sous traitement systémique aux quinolones. Certaines réactions ont été accompagnées d'un collapsus cardio-vasculaire, perte de conscience, angio-oedème (y compris oedème laryngien, pharyngien ou facial), obstruction des voies respiratoires, dyspnée, urticaire et démangeaisons (voir rubrique 4.4).

Des ruptures de tendons de l'épaule, de la main, du tendon d'Achille, ou d'autres tendons ayant nécessité réparation chirurgicale ou ayant engendré une incapacité prolongée, ont été rapportées chez des patients recevant des fluoroquinolones par voie systémique. Des études cliniques et l'expérience après commercialisation avec l'administration systémique de quinolones, indiquent que le risque de rupture de tendons est plus grand chez les patients recevant des corticostéroïdes, surtout chez les patients âgés et dans le cas de tendons mis sous haute tension, y compris le tendon d'Achille (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Dans les études cliniques, KANAVIG a montré être sûre chez les patients pédiatriques, y compris les nouveau-nés. Chez les patients âgés de moins de 18 ans, les deux effets indésirables les plus fréquents étaient une irritation des yeux et des douleurs aux yeux, tous deux survenus à un indice de 0,9%

Les données des études cliniques incluant des patients pédiatriques, y compris des nouveau-nés (voir rubrique 5.1), ont démontré que la nature et la gravité des effets indésirables chez la population pédiatrique sont comparables à ceux chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

de santé Division vigilance Avenue Galilée 5/03 1210 Bruxelles Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be	ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance
--	---

4.9 Surdosage

La capacité limitée du cul-de-sac conjonctival à retenir des produits ophtalmologiques exclut tout surdosage de ce médicament.

La quantité totale de moxifloxaciné contenue dans un seul flacon est trop petite pour provoquer des effets indésirables suite à une ingestion accidentelle.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: ophtalmologiques, anti-infectieux, autres anti-infectieux, code ATC: S01A E07

Mécanisme d'action :

La moxifloxaciné, un fluoroquinolone de la quatrième génération, inhibe l'ADN gyrase et la topoisomérase IV qui sont nécessaires pour la réplication, la réparation et la recombinaison de l'ADN bactérien.

Résistance :

La résistance aux fluoroquinolones, y compris la moxifloxaciné, se produit généralement par le biais de mutations chromosomiques des gènes qui encodent l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. Dans les bactéries Gram négatif, la résistance à la moxifloxaciné peut être causée par des mutations dans les systèmes à gène *mar* (multiple antibiotic resistance) et *qnr* (quinolone resistance). La résistance est également associée à l'expression de protéines d'efflux bactérien et d'enzymes inactivantes. Etant donné les différences dans leur mécanisme d'action une résistance croisée aux antibiotiques β -lactame, aux macrolides et aux aminoglycosides n'est pas escompté.

Tests de sensibilité aux points de rupture:

Il n'y a pas de données pharmacologiques corrélées au résultat clinique de l'administration topique de la moxifloxaciné. En conséquence, l'European Union Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) suggère les points de rupture épidémiologiques suivants (ECOFF mg /l) provenant de courbes de distribution CMI afin d'indiquer la sensibilité à l'administration topique de la moxifloxaciné:

<i>Corynebacterium</i>	ND
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25 mg/l
<i>Staphylococcus</i> , coag-neg.	0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5 mg/l
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5 mg/l
<i>Streptococcus</i> , viridans group	0,5 mg/l
<i>Enterobacter</i> spp.	0,25 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,125 mg/l
<i>Klebsiella</i> spp.	0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/l

<i>Morganella morganii</i>	0,25 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,032 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 mg/l
<i>Serratia marcescens</i>	1 mg/l

La prévalence d'une résistance acquise peut varier selon les régions géographiques et avec le temps pour les espèces sélectionnées et il est souhaitable de s'enquérir localement de la résistance, en particulier lorsqu'on traite des infections graves. Au besoin, on demandera l'avis d'un expert lorsque la prévalence locale de résistance est telle que l'emploi de moxifloxacin est discutable au moins dans certains types d'infection.

ESPECES GENERALEMENT SENSIBLES
<p>Micro-organismes aérobies Gram positif : Espèces <i>Corynebacterium</i> y compris <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus viridans</i> groupe</p> <p>Micro-organismes aérobies Gram négatif : <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Serratia marcescens</i></p> <p>Micro-organismes anaérobies : <i>Propionibacterium acnes</i></p> <p>Autres micro-organismes : <i>Chlamydia trachomatis</i></p>

ESPECES POUR LESQUELLES UNE RESISTANCE ACQUISE PEUT POSER UN PROBLEME
<p>Micro-organismes aérobies Gram positif : <i>Staphylococcus aureus</i> (résistant à la méthicilline) <i>Staphylococcus</i>, espèces à coagulase négative (résistant à la méthicilline)</p> <p>Micro-organismes aérobies Gram négatif : <i>Neisseria gonorrhoeae</i></p> <p>Autres micro-organismes : Aucun</p>

ORGANISMES A RESISTANCE INHERENTE
<p>Micro-organismes aérobies Gram négatif : <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Autres micro-organismes : Aucun</p>

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Suivant l'administration oculaire topique de KANAVIG, la moxifloxacin a été absorbée dans la circulation systémique. Les concentrations de moxifloxacin dans le plasma ont été mesurées chez 21 sujets mâles et femelles ayant reçu des doses oculaires topiques du médicament dans les

deux yeux, 3 fois par jour pendant 4 jours. L'état d'équilibre moyen C_{max} et ASC était de 2,7 ng/ml et 41,9 ng·h/ml, respectivement. Ces valeurs d'exposition sont environ 1600 et 1200 fois inférieures aux moyennes C_{max} et ASC observées suivant des doses orales thérapeutiques de 400 mg de moxifloxacin. La demi-vie de la moxifloxacin dans le plasma a été estimée à 13 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme après administration dans l'œil, et ont peu de signification clinique.

Comme c'est également le cas avec d'autres quinolones, la moxifloxacin présentait également une génotoxicité *in vitro* chez les bactéries et les cellules mammaliennes. Etant donné que ces effets peuvent être imputés à l'interaction avec la gyrase bactérienne et, à des concentrations considérablement plus élevées, à l'interaction avec la topoisomérase II dans les cellules mammaliennes, on assume qu'il existe une valeur liminale pour la génotoxicité. Dans des tests *in vivo*, aucune évidence de génotoxicité n'a été retrouvée, malgré des doses élevées de moxifloxacin. Ceci est la raison pour laquelle les doses thérapeutiques pour l'être humain procurent une marge de sécurité adéquate. Aucune indication d'un effet carcinogénique n'a été observée dans un modèle promotion d'initiation chez les rats.

Contrairement à d'autres quinolones, la moxifloxacin n'a montré aucun effet phototoxique ou photogénotoxique dans des études *in vitro* et *in vivo* à grande échelle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide borique
Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (ajustement du pH)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Jeter 4 semaines après la première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en plastique de 5 ml en polyéthylène transparent de basse densité (PEBD) avec un bouchon distributeur en plastique et capuchon en polypropylène blanc. Le témoin d'intégrité est constitué d'une bague d'inviolabilité autour du capuchon du flacon.

Présentation: boîte contenant 1 flacon

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Pharma NV
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE350707

LU: 2010030057

- 0571884 :1*5 ml

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 22/10/2009

Date de dernier renouvellement : 31/05/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2023