



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 décembre 2015

PEFLACINE 400 mg, comprimé pelliculé sécable

B/28 (CIP : 34009 331 982 5 1)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	péfloxacin
Code ATC (2015)	J01MA03 (fluoroquinolone)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« [...] <u>Chez l'adulte</u> : • prostatites aiguës et chroniques, y compris dans leurs formes sévères, • en traitement de relais des infections ostéo-articulaires, • infections sévères dues à des bacilles à Gram négatif et à des staphylocoques sensibles dans leurs manifestations : - o septicémiques et endocardiques, - o méningées, - o respiratoires, - o otorhinolaringologiques, - o urinaires, - o de l'appareil génital, - o abdominales et hépato-biliaires, - o ostéo-articulaires, - o cutanées. [...] »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale 7 août 1984 (procédure nationale) ; Rectificatifs le 10/06/2013 et le 06/05/2015 (cf. Annexe 1)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière	
Classement ATC	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J01	Antibactériens à usage systémique
	J01M	Quinolones antibactériennes
	J01MA	Fluoroquinolones
	J01MA03	Péfloxacin

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 25/02/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 25 mai 2011, la Commission a considéré que le SMR de PEFLACINE était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« PEFLACINE est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la péfloxacin avant d'initier le traitement.

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

Chez l'adulte :

- prostatites aiguës et chroniques, y compris dans leurs formes sévères,
- en traitement de relais des infections ostéo-articulaires,
- infections sévères dues à des bacilles à Gram négatif et à des staphylocoques sensibles dans leurs manifestations :
 - o septicémiques et endocardiques,
 - o méningées,
 - o respiratoires,
 - o oto-rhino-laryngologiques,
 - o urinaires,
 - o de l'appareil génital,
 - o abdominales et hépatobiliaires,
 - o ostéo-articulaires,
 - o cutanées.

Au cours du traitement d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Staphylococcus aureus*, l'émergence de mutants résistants a été décrite et peut justifier l'association d'un autre

antibiotique. Une surveillance microbiologique à la recherche d'une telle résistance doit être envisagée en particulier en cas de suspicion d'échec. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/09/2011 au 31/08/2014).

Les risques potentiellement importants incluent :

- L'allongement de l'intervalle QT
- Les hypoglycémies chez les diabétiques traités par les hypoglycémifiants oraux ou par insuline.
- Les arthropathies

► Suite à la persistance de signalements d'effets indésirables connus, l'ANSM a publié une note d'information destinée aux professionnels de santé et aux patients et portant sur les risques d'effets indésirables des quinolones qui nécessitent une restriction d'utilisation ou une surveillance particulière¹.

► L'association entre la prise de quinolones et la survenue d'un décollement rétinien est en cours d'évaluation au niveau européen notamment suite aux résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique récente menée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à partir des données de l'assurance maladie¹.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « mises et garde et précautions d'emploi » (cf. Annexe 1).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

¹ANSM ; Profil de sécurité des quinolones administrées par voie générale - Point d'Information. Octobre 2015. Disponibles sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Profil-de-securite-des-quinolones-administrees-par-voie-generale-Point-d-Information>

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), PEFLACINE a fait l'objet de 10 001 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Un rapport d'expertise a été diffusé en 2013 par l'ANSM² concernant la caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques vis-à-vis de l'émergence de résistances bactériennes. Les fluoroquinolones, dont fait partie la péfloxacin, ont été identifiées comme une classe d'antibiotiques particulièrement génératrice de résistances bactériennes dont la prescription et/ou la dispensation doit être contrôlée par des mesures spécifiques. La résistance d'E. Coli aux fluoroquinolones a nettement augmenté au cours de ces 10 dernières années mais est très variable selon le terrain: 3% à 25% aujourd'hui en France, selon la présentation clinique et le terrain³. Chez la femme entre 15 et 65 ans, la résistance reste proche de 5%. Un traitement par quinolones dans les 6 mois précédents expose au risque de sélection de souches moins sensibles. Il est donc recommandé d'éviter les prescriptions répétées de fluoroquinolones chez un même patient et ne pas les utiliser en traitement probabiliste chez un patient déjà traité par quinolones dans les 6 mois précédents (quelle qu'en ait été l'indication).

Dans l'objectif de préserver l'efficacité de ces traitements, un document à destination des professionnels de santé concernant le bon usage des antibiotiques a été publié par la HAS en 2014⁴.

Les données acquises de la science sur les prostatites aiguës et chroniques, les infections ostéo-articulaires et les infections sévères dues à des bacilles à Gram-négatifs et à des staphylocoques sensibles dans leurs manifestations contemplées par l'AMM et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Les publications identifiées ont permis de mettre à jour la place en la stratégie thérapeutique de PEFLACINE dans les indications suivantes :

4.4.1 Prostatites aiguës et chroniques³

S'agissant d'une IU à risque de complication, avec des taux de résistance accrus, il est proposé dans les formes pauci-symptomatiques d'attendre le résultat de l'ECBU pour débiter l'antibiothérapie, afin de traiter une infection documentée d'emblée.

Dans les autres situations, une antibiothérapie probabiliste doit être instaurée dès les prélèvements bactériologiques réalisés.

Traitement probabiliste

IU masculine fébrile, ou rétention aiguë d'urine, ou terrain d'immunodépression grave.

En raison du caractère très symptomatique, ou d'un terrain à risque accru de complication, l'antibiothérapie probabiliste doit être débiter sitôt les prélèvements bactériologiques réalisés.

L'antibiothérapie probabiliste recommandée est similaire à celle des pyélonéphrites aiguës (PNA) :

²ANSM. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». Novembre 2013.

³SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2014.

⁴HAS. Fiche mémo : principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. Février 2014.

- dans la majorité des cas, identique aux PNA à risque de complication⁵
- en cas de sepsis grave, choc septique, indication de drainage urologique ou interventionnel: identique aux PNA graves⁶.

IU masculine sans fièvre ni rétention aiguë d'urine, ni immunodépression grave

Le traitement antibiotique est à différer autant que possible jusqu'au résultat de l'ECBU, pour un traitement documenté d'emblée.

Lorsque le traitement antibiotique ne peut être différé, en raison par exemple d'une mauvaise tolérance des signes fonctionnels urinaires, l'antibiothérapie peut être probabiliste, débutée sitôt l'ECBU réalisé. Les modalités sont similaires à celles des PNA à risque de complication sans signe de gravité.

Traitement documenté

La ciprofloxacine, la lévofloxacine et l'ofloxacine (par ordre alphabétique) sont les molécules de référence pour le traitement des IU masculines : leur diffusion prostatique est excellente, et leur efficacité sur souche sensible bien démontrée.

Fluoroquinolones

A la différence des IU de la femme, les fluoroquinolones sont à privilégier pour le traitement des IU masculines documentées à bactérie sensible, même lorsque d'autres molécules à spectre plus étroit sont disponibles, en raison de l'importance de la diffusion prostatique.

Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX)

Le TMP-SMX est une alternative aux fluoroquinolones pour le traitement des IU masculines dues à une bactérie sensible: sa diffusion prostatique est très bonne, mais les données cliniques d'efficacité sont moins nombreuses

.Autres molécules / Infection documentée à EBLSE

Lorsque les fluoroquinolones ou le TMP-SMX ne peuvent être utilisés (contre-indication, résistance), le choix est guidé par l'antibiogramme et les données de diffusion prostatique.

Le céfixime, l'amoxicilline – acide clavulanique, la fosfomycine-trométamol, la nitrofurantoïne n'ont pas de place dans le traitement des IU masculines en relais ou en traitement probabiliste, en raison d'une diffusion prostatique insuffisante.

Durée de traitement

L'échec thérapeutique peut être favorisé par une durée du traitement insuffisante, ou par l'absence de correction d'un trouble urologique sous-jacent.

Aucune donnée ne permet à ce jour de moduler la durée de traitement en fonction de la présentation clinique initiale.

Une durée de traitement minimale de 14 jours est recommandée pour les infections traitées par fluoroquinolones ou TMP-SMX, même chez les patients pauci-symptomatiques.

Une durée de traitement d'au moins 21 jours doit être discutée:

- en cas de trouble urinaire sous-jacent préexistant ou ne régressant pas sous traitement antibiotique.
- lorsque d'autres facteurs de risque de complication sont associés (lithiase des voies urinaires, immunodépression...)
- lorsque le traitement fait appel à d'autres molécules que les fluoroquinolones ou le TMP-SMX

⁵ Fluoroquinolone (sauf traitement < 6mois) ou céphalosporine de troisième génération parentérale

⁶ Céphalosporine de troisième génération IV + amikacine. En cas de choc septique et présence d'au moins un facteur de risque d'EBLSE : carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine.

4.4.2 Traitement de relais des infections ostéo-articulaires

Infection d'une prothèse d'hanche ou de genou survenant dans le mois suivant l'implantation⁷

L'infection sur prothèse dans le premier mois suivant son implantation est une urgence, elle nécessite une stratégie de diagnostic et de prise en charge optimale, pluriprofessionnelle comprenant au moins un chirurgien orthopédiste, un médecin infectiologue et un microbiologiste.

Le traitement médical repose sur une antibiothérapie probabiliste (administrée en peropératoire ou postopératoire immédiat) secondairement adaptée au micro-organisme identifié soit dans le liquide de ponction articulaire si celle-ci a été réalisée, soit dans les prélèvements peropératoires.

Il est recommandé de prescrire : vancomycine et pipéracilline-tazobactam ou vancomycine et céphalosporine de 3^e génération (ceftriaxone ou cefotaxime) en attendant l'identification microbiologique.

En traitement de relais oral exclusif, il est recommandé d'utiliser l'ofloxacine et la rifampicine si l'infection est due à des staphylocoques multisensibles. En cas d'infection à entérobactéries sensibles, le relais oral peut être basé sur l'ofloxacine ou la ciprofloxacine.

L'antibiothérapie de l'infection sur prothèse est du ressort d'un infectiologue du fait des particularités pharmaco-cinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques en jeu (pénétration osseuse des antibiotiques, relais per os, pathogènes responsables...), éventuellement aidé d'un avis auprès d'un centre spécialisé.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 25 mai 2011, la place de PEFLACINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 25 mai 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les affections concernées par cette spécialité se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie, et peuvent dans certains cas engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans ces indications est moyen.
- ▀ Compte tenu de la nature des indications thérapeutiques, de son profil de tolérance, de ses conditions de prescription⁸ et des autres thérapies disponibles, la péfloxacinine occupe une place limitée dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des infections citées.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

⁷ HAS. Recommandations de bonne pratique : Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation. Mars 2014. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/rbp_reco2clics_protheses_infectees.pdf

⁸ Médicament soumis à prescription hospitalière suite aux conclusions des deux enquêtes de pharmacovigilance conduites par l'Afssaps (Commissions nationales de Pharmacovigilance en 1994 et 1997) signalant qu'en dépit du fait que le risque d'atteinte tendineuse est commun à toutes les fluoroquinolones utilisées par voie générale, le risque semble supérieur pour la péfloxacinine.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PEFLACINE reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe 1. Principales modifications du RCP survenues depuis le dernier renouvellement d'inscription.

RCP en vigueur lors de la dernière évaluation (rectif 2008)

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la péfloxacin. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées chez l'adulte :

- au traitement des prostatites aiguës et chroniques, y compris dans leurs formes sévères ;
- au traitement de relais des infections ostéoarticulaires ;
- aux infections sévères à bacilles à Gram négatif et à staphylocoques définis comme sensibles, dans leurs manifestations
 - septicémiques et endocardiques,
 - méningées,
 - respiratoires,
 - oto-rhino-laryngologiques,
 - rénales et urinaires,
 - gynécologiques,
 - abdominales et hépatobiliaires,
 - ostéo-articulaires,
 - cutanées.

Les streptocoques et pneumocoques étant résistants à la péfloxacin, le produit ne doit pas être utilisé en première intention lorsque ce germe est suspecté.

RCP (rectificatif du 6 mai 2015)

4.1. Indications thérapeutiques

~~Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la péfloxacin. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.~~

PEFLACINE 400 mg comprimé pelliculé sécable est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la péfloxacin avant d'initier le traitement.

Elles sont limitées chez l'adulte :

- **au traitement des prostatites aiguës et chroniques, y compris dans leurs formes sévères ;**
- **au en traitement de relais des infections ostéoarticulaires ;**
- **aux infections sévères dues à des bacilles à Gram négatif et à des staphylocoques définis comme sensibles, dans leurs manifestations**
 - septicémiques et endocardiques,
 - méningées,
 - respiratoires,
 - oto-rhino-laryngologiques,
 - **rénales et urinaires,**
 - **de l'appareil génital gynécologiques,**
 - abdominales et hépatobiliaires,
 - ostéo-articulaires,
 - cutanées.

~~Les streptocoques et pneumocoques étant résistants à la péfloxacin, le produit ne doit pas être utilisé en première intention lorsque ce germe est suspecté.~~

Au cours du traitement d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Staphylococcus aureus*, l'émergence de mutants résistants a été décrite et peut justifier l'association à un autre antibiotique. Une surveillance microbiologique à la recherche d'une telle résistance doit être envisagée en particulier en cas de suspicion d'échec.

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

4.2 Posologie

Posologie

Chez les sujets adultes aux fonctions hépatiques normales :

800 mg par jour en moyenne, en deux prises journalières soit une le matin et une le soir.

Pour atteindre plus rapidement des taux sanguins efficaces, une dose de charge de 800 mg peut être indiquée lors de la première prise.

Chez les sujets adultes insuffisants hépatiques

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère ou une diminution du flux sanguin hépatique, la posologie quotidienne doit être adaptée par diminution du rythme des administrations.

Chez les sujets âgés

Chez les sujets âgés de plus de 70 ans : 400 mg par jour en deux prises de 200 mg (soit 2 fois ½ comprimé) à 12 heures d'intervalles.

Au cours du traitement d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Staphylococcus aureus*, l'émergence de mutants résistants a été décrite et peut justifier l'association d'un autre antibiotique. Une surveillance microbiologique à la recherche d'une telle résistance doit être envisagée en particulier en cas de suspicion d'échec.

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

4.2 Posologie

Posologie

Adultes

Chez les sujets adultes aux fonctions hépatiques normales :

800 mg par jour en moyenne, en deux prises journalières soit une prise le matin et une prise le soir.

Pour atteindre plus rapidement des taux sanguins efficaces, une dose de charge de 800 mg peut être indiquée lors de la première prise.

Chez les sujets adultes insuffisants hépatiques

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère ou une diminution du flux sanguin hépatique, la posologie quotidienne doit être adaptée par diminution du rythme des administrations (voir rubrique 4.4).

Chez les sujets âgés

Chez les sujets âgés de plus de 70 65 ans : 400 mg par jour en deux prises de 200 mg (soit 2 fois ½ comprimé) à 12 heures d'intervalles (voir rubrique 4.4)

Population pédiatrique

PEFLACINE 400 mg comprimé pelliculé sécable est contre-indiquée chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la fin de la période de croissance (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Voie orale

Les comprimés doivent être avalés au milieu des repas pour éviter les troubles digestifs.

4.3 Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone (cf. Mises en garde, Précautions d'emploi et Effets indésirables) ;
- hypersensibilité à la péfloxacinine ou à un produit de la famille des quinolones
- déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase
- enfant jusqu'à la fin de la période de croissance, en raison d'une toxicité articulaire chez l'enfant et l'adolescent : arthropathies sévères touchant électivement les grosses articulations
- allaitement (cf. Grossesse et Allaitement)

Ce médicament est contre indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque).

Ce médicament est déconseillé en cas de déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (sauf situation particulière) en raison de l'appartenance à une famille pharmacologique à risque.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Mode d'administration

Voie orale

Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau.
Les comprimés doivent être pris au milieu des repas pour éviter les troubles digestifs.

4.3 Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- ~~chez les patients avec antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone liée à l'administration de quinolones~~ (voir rubriques 4.4 et 4.8)
- ~~chez les patients ayant une hypersensibilité à la péfloxacinine, ou à un produit de la famille des~~ à d'autres quinolones ~~ou à l'un des composants de ce médicament~~ (voir rubrique 6.1).
- ~~déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase~~
- ~~chez les enfants ou adolescents en jusqu'à la fin de la période de croissance, en raison d'une toxicité articulaire chez l'enfant et l'adolescent du risque d'arthropathies sévères touchant électivement les grosses articulations~~
- ~~allaitement chez les femmes qui allaitent~~ (voir rubrique 4.6)
- ~~Ce médicament est contre indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque).~~

~~Ce médicament est déconseillé en cas de déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (sauf situation particulière) en raison de l'appartenance à une famille pharmacologique à risque.~~

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Infections dues aux streptocoques et au pneumocoque

Les streptocoques et pneumocoques étant résistants à la péfloxacinine,

la péfloxacin n'est pas le traitement de première intention des infections dues aux streptocoques et pneumocoques.

Infections de l'appareil génital

Les infections de l'appareil génital peuvent être dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux fluoroquinolones

Infections urinaires

La résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones (pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires) varie au sein de l'Union Européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones.

Insuffisance hépatique

La posologie de la péfloxacin doit être adaptée en cas doit être réduite de façon appropriée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Photosensibilité

La péfloxacin peut provoquer des réactions de photosensibilité. Les patients doivent être avertis d'Éviter toute l'exposition solaire ou aux rayonnements ultraviolets pendant le traitement et également pendant 4 jours après l'arrêt de celui-ci (voir rubrique 4.8), en raison du risque de photosensibilisation.

Sinon, une photoprotection vestimentaire ou par écran solaire d'indice élevé est recommandée.

Système musculosquelettique

Les tendinites parfois observées sous fluoroquinolones peuvent conduire à une rupture tendineuse touchant plus particulièrement le tendon d'Achille et surviennent notamment chez le sujet âgé.

Ces tendinopathies tendinites parfois bilatérales peuvent survenir dès les premières 48 heures du traitement et devenir bilatérales et ont été rapportées jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

La survenue de ruptures tendineuses semble être favorisée par la prise de corticoïdes au long cours.

La posologie de la péfloxacin doit être adaptée en cas d'insuffisance hépatique sévère (cf. Posologie).

Éviter l'exposition solaire ou aux rayonnements ultraviolets pendant le traitement et également pendant 4 jours après l'arrêt de celui-ci, en raison du risque de photosensibilisation.

Sinon, une photoprotection vestimentaire ou par écran solaire d'indice élevé est recommandée.

Les tendinites parfois observées peuvent conduire à une rupture tendineuse touchant plus particulièrement le tendon d'Achille et surviennent notamment chez le sujet âgé.

Ces tendinopathies peuvent survenir dès les premières 48 heures et devenir bilatérales.

La survenue de ruptures tendineuses semble être favorisée par la prise de corticoïdes au long cours.

Afin de limiter le risque de tendinites, il convient :

- chez les sujets âgés, de pondérer le bénéfice thérapeutique attendu par le

Afin de limiter le risque de tendinites, il convient :

- chez les sujets âgés, de pondérer le bénéfice thérapeutique attendu

risque encouru. Ce risque peut être réduit en diminuant de moitié la posologie de ce médicament chez ces patients (cf. Posologie et Mode d'Administration) ;

- d'éviter l'administration de ce médicament chez les sujets ayant des antécédents de tendinites ou soumis à une corticothérapie ou exerçant une activité sportive intense.

Le risque de rupture est plus important au moment de la reprise de la marche d'un patient alité.

Tendinites :

il est recommandé particulièrement chez les patients à risque de rechercher dès le début du traitement une douleur ou un œdème au niveau du tendon d'Achille.

De tels signes imposent l'arrêt du traitement et la mise au repos des deux tendons d'Achille par une contention appropriée ou des talonnettes, même si la lésion est unilatérale, et un avis en milieu spécialisé (cf. Contre-indications, Mises en garde et Effets indésirables).

La péfloxaciné doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (cf. Effets indésirables).

La péfloxaciné doit être utilisée avec prudence chez les malades ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs prédisposant à la survenue de convulsions (cf. Effets indésirables).

par le risque encouru. Ce risque peut être réduit en diminuant de moitié la posologie de ce médicament chez ces patients (voir rubrique 4.2) ;

- d'éviter l'administration de ce médicament chez les sujets ayant des antécédents de tendinites ou soumis à une corticothérapie ou exerçant une activité sportive intense.

Le risque de rupture est plus important au moment de la reprise de la marche d'un patient alité.

Tendinites :

Dès que le traitement est initié: il est recommandé particulièrement chez les patients à risque de rechercher surveiller dès le début du traitement l'apparition d'une douleur ou un œdème au niveau du tendon d'Achille, particulièrement chez les sujets à risque.

Si De tels signes surviennent, la péfloxaciné doit être arrêtée avec imposent l'arrêt du traitement et la mise au repos des deux tendons d'Achille atteints par une contention appropriée ou des talonnettes, même si la lésion est unilatérale. Chez certains patients, la guérison a été lente (jusqu'à plusieurs mois) ou s'est accompagnée de séquelles. Un avis en milieu spécialisé est conseillé (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

Myasthénie

La péfloxaciné doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8).

Système nerveux

La péfloxaciné doit être utilisée avec prudence chez les malades ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs prédisposant à la survenue de convulsions (voir rubrique 4.8).

Des neuropathies périphériques sensitives et sensitivo-motrices, qui peuvent survenir rapidement, ont été rapportées chez des patients recevant des fluoroquinolones dont la péfloxaciné. Le traitement par péfloxaciné doit être arrêté si le patient présente des symptômes de neuropathie afin de minimiser le risque possible d'une évolution irréversible (voir rubrique 4.8).

La péfloxaciné doit être utilisée avec précaution chez les personnes âgées en raison du risque d'une diminution de la circulation cérébrale, de lésions cérébrales ou d'accident vasculaire cérébral.

Troubles de la vision

Un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement en cas de baisse de la vision ou de survenue de tout autre trouble oculaire.

Système gastro-intestinal

Une diarrhée, particulièrement si elle est sévère, persistante et/ou hémorragique, survenant pendant ou jusqu'à plusieurs semaines après un traitement par péfloxacin, peut être le signe d'une colite associée aux antibiotiques due à *Clostridium difficile*. Une colite associée à *Clostridium difficile* peut être de sévérité légère jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital, la forme la plus sévère étant la colite pseudo-membraneuse (voir rubrique 4.8).

Aussi il est important de considérer ce diagnostic chez des patients qui développent une diarrhée sévère pendant ou après un traitement par PEFLACINE 400 mg comprimé pelliculé sécable. Si une colite associée à *Clostridium difficile* est suspectée ou confirmée, le traitement par PEFLACINE 400 mg comprimé pelliculé sécable doit être arrêté immédiatement et un traitement approprié doit être instauré sans retard. L'utilisation de médicaments inhibant le péristaltisme est contre-indiquée dans cette situation.

Troubles cardiaques

D'autres substances de la classe des fluoroquinolones ont été associées à des cas d'allongement de l'intervalle QT.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie, y compris des réactions anaphylactiques, ont été rapportées pendant un traitement par péfloxacin. (voir rubrique 4.8) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Si ces réactions surviennent, la péfloxacin doit être interrompue et un traitement doit être mis en place.

Dysglycémie

Comme avec toutes les quinolones, des dysglycémies peuvent survenir lors d'un traitement par péfloxacin. Des cas d'hypoglycémies ont été rapportés généralement chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un anti-diabétique oral (par exemple glibenclamide) ou par insuline. Chez ces patients diabétiques, une surveillance attentive de la glycémie est recommandée.

~~La péfloxacin~~e appartient à la famille des quinolones. D'autres médicaments de cette famille ont entraîné une hémolyse aiguë chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD.

Bien qu'aucun cas d'hémolyse n'ait été rapporté avec cette substance, par principe, sa prescription chez ces personnes doit prendre en compte ce risque, et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est recommandé.

Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.

Une émergence de résistance ou une sélection de souches résistantes est possible en particulier lors de traitement au long cours et/ou d'infections nosocomiales, notamment parmi les staphylocoques et les *Pseudomonas*.

Ce médicament peut être administré en cas de maladie coeliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coeliaque.

Interférences avec les examens paracliniques :

La péfloxacin ne perturbe pas le dosage de la glycosurie.

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Des réactions d'hémolyse aiguë ont rapportées chez les patients porteurs d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase traités par fluoroquinolones.

~~Bien qu'aucun cas d'hémolyse n'ait été rapporté avec cette substance, par principe, sa prescription chez ces personnes doit prendre en compte ce risque~~ la péfloxacin, cet antibiotique est déconseillé chez ces patients et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est recommandé.

Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.

Résistance

Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation de la péfloxacin, en particulier si elle est prolongée, peut favoriser la croissance de souches non sensibles. Une évaluation répétée de l'état du patient est essentielle. Si une infection secondaire se développe pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Une émergence de résistance ou une sélection de souches résistantes est possible en particulier lors de traitement au long cours et/ou d'infections nosocomiales, notamment parmi les staphylocoques et les *Pseudomonas*.

Excipients

Ce médicament peut être administré en cas de maladie coeliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coeliaque.

~~Interférences avec les examens paracliniques :~~

Interactions avec les tests de laboratoire

Chez les patients traités par péfloxacin, la recherche d'opiacés dans les urines peut donner des résultats faussement positifs. Il peut être nécessaire de confirmer la présence d'opiacés par des méthodes de détection plus spécifiques.

La péfloxacin ne perturbe pas le dosage de la glycosurie.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Fer (sels), voie orale :

diminution de la biodisponibilité des fluoroquinolones par chélation et par un effet non spécifique sur la capacité d'absorption du tube digestif. Prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).

Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium, de calcium) : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des fluoroquinolones (plus de 4 heures, si possible).

Zinc (sels), voie orale : décrit pour des quantités de sels de zinc supérieures à 30 mg/jour : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. Prendre les sels de zinc à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).

Didanosine (DDI) : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un anti-acide dans le comprimé de DDI). Prendre la didanosine à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).

Théophyllines (base et sels) et aminophylline :

augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage en théophylline (diminution du métabolisme de la théophylline).

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Formation de complexes par chélation

L'absorption de péfloxacin est diminuée quand des sels de fer, ou des anti-acides contenant du magnésium ou de l'aluminium, ou la didanosine (uniquement formulations de didanosine tamponnées contenant de l'aluminium ou du magnésium) sont administrés concomitamment avec PEFLACINE MONODOSE 400 mg comprimé enrobé. Il est recommandé que PEFLACINE MONODOSE 400 mg comprimé enrobé soit administrée au moins 2 heures avant, ou 4-6 heures après, les préparations contenant des cations divalents ou trivalents tels que des sels de fer, ou des anti-acides contenant du magnésium ou de l'aluminium, ou la didanosine (uniquement formulations de didanosine tamponnées contenant de l'aluminium ou du magnésium). Aucune interaction n'a été rapportée avec le carbonate de calcium.

~~Zinc (sels), voie orale : décrit pour des quantités de sels de zinc supérieures à 30 mg/jour : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. Prendre les sels de zinc à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).~~

~~Didanosine (DDI) : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un anti-acide dans le comprimé de DDI). Prendre la didanosine à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).~~

~~Théophylline (base et sels) et aminophylline~~

L'administration concomitante de péfloxacin et de théophylline peut occasionner une légère augmentation de la théophyllinémie concentration sérique de théophylline avec risque de surdosage en théophylline (diminution du métabolisme de la théophylline). Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie.

Ceci peut engendrer des effets indésirables dus à la théophylline qui, rarement mettent en jeu le pronostic vital ou deviennent fatals. Lors d'une association, la théophyllinémie devra être contrôlée et la

Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

En effet, bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène, les données cliniques sont encore insuffisantes.

Des atteintes articulaires ont été décrites chez des enfants traités par des

posologie de théophylline devra être diminuée si nécessaire.

Anticoagulants oraux

L'administration simultanée de péfloxacin et de warfarine peut augmenter les effets anticoagulants de cette dernière. Une augmentation de l'activité de l'anticoagulant oral a été mise en évidence chez un grand nombre de patients sous antibiotiques, y compris les fluoroquinolones. Le risque peut varier selon le contexte infectieux, l'âge et l'état général du patient et il est difficile de déterminer la part des fluoroquinolones dans l'augmentation de l'INR (rapport international normalisé). Il est recommandé de contrôler fréquemment l'INR pendant et juste après l'administration simultanée de péfloxacin et d'un anticoagulant oral.

Corticoïdes

En raison du risque de tendinite, la co-administration de péfloxacin avec des corticoïdes est déconseillée (voir rubrique 4.4).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

~~En effet, bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène, les données cliniques sont encore insuffisantes.~~ Les données de l'utilisation de la péfloxacin chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal ne révèlent aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

Des atteintes articulaires ont été décrites chez des enfants traités par des quinolones, mais à ce jour, aucun cas d'arthropathie secondaire à

quinolones, mais à ce jour, aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition in utero n'est rapporté.

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la péfloxacin pendant la grossesse.

Allaitement

L'administration de ce médicament fait contre-indiquer l'allaitement, en raison du passage des fluoroquinolones dans le lait maternel et du risque articulaire pour l'enfant allaité.

une exposition in utero n'est rapporté.

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la péfloxacin pendant la grossesse.

Allaitement

~~L'administration de ce médicament fait contre-indiquer l'allaitement, en raison du passage des fluoroquinolones dans le lait maternel et du risque articulaire pour l'enfant allaité.~~

La péfloxacin est excrétée de façon importante dans le lait maternel (75% de la concentration sérique). En raison du potentiel risque articulaire, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement avec la pefloxacin.

Fertilité

A doses supra thérapeutiques, la péfloxacin administrée par voie orale occasionne des troubles de la spermatogénèse chez le rat et le chien. Cependant, il a été noté une absence d'effet sur la reproduction chez le rat. Il n'y pas de donnée disponible sur la fertilité chez l'Homme.

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

Comme lors de tout traitement susceptible d'entraîner des manifestations neurologiques, il convient d'avertir de ce risque potentiel les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

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

~~Comme lors de tout traitement susceptible d'entraîner des manifestations neurologiques, il convient d'avertir de ce risque potentiel les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.~~

Les patients doivent être informés de la survenue potentielle d'effets neurologiques et doivent être avertis de ne pas conduire ou de ne pas utiliser des machines si de tels symptômes surviennent

4.8 Effets indésirables

4.8 Effets indésirables

Les données sur la fréquence des effets indésirables proviennent des essais cliniques (y compris de la littérature). Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec la péfloxacin sont l'insomnie, les gastralgies, les nausées, les vomissements, l'urticaire, les arthralgies et les myalgies. Les effets indésirables les plus graves comprennent : la pancytopenie, le choc anaphylactique, les convulsions, le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell, l'aggravation d'une myasthénie, les ruptures tendineuses et l'insuffisance rénale aiguë.

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Manifestations hématologiques :

anémie, thrombopénie, leuconeutropénie, hyperéosinophilie, pancytopénie

Manifestations allergiques :

urticaire, exceptionnellement oedème de Quincke et choc de type anaphylactique.

Manifestations neurologiques

convulsions (voir rubrique 4.4 Précautions d'emploi), confusion, hallucinations, myoclonies, céphalées, vertiges, paresthésies, irritabilité, troubles du sommeil (insomnie, cauchemars), désorientation, exceptionnellement neuropathie périphérique, possible aggravation de myasthénie (voir rubrique 4.4 Précautions d'emploi), cas isolés d'hypertension intracrânienne rapportés essentiellement chez des sujets jeunes après une durée de traitement le plus souvent prolongée et évoluant dans la plupart des cas favorablement après l'arrêt du traitement et traitement symptomatique.

Manifestations digestives :

gastralgies, nausées, vomissements, diarrhée ; exceptionnellement, colite pseudomembraneuse.

Manifestations hépatiques :

Manifestations Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : hyperéosinophilie

Rare: thrombocytopénie

Fréquence indéterminée: Anémie, leuconeutropénie, pancytopénie

Manifestations allergiques Affections du système immunitaire :

Fréquence indéterminée : urticaire, exceptionnellement oedème de Quincke angiooedème et choc de type anaphylactique (voir rubrique 4.4)

Manifestations neurologiques : Affections du système nerveux

Fréquent : insomnie

Peu fréquent : Sensations vertigineuses, Céphalées

Rare : Hallucinations, irritabilité

Fréquence indéterminée : Confusion, convulsions (voir rubrique 4.4), désorientation, cas isolés d'hypertension intracrânienne (rapportés essentiellement particulièrement chez les sujets jeunes, après une durée de un traitement le plus souvent prolongé de péfloxacin, et évoluant favorablement l'évolution étant favorable dans la plupart des cas après arrêt du traitement par péfloxacin et mise en place d'un traitement symptomatique approprié), myoclonies, troubles du sommeil cauchemars, paresthésies, exceptionnellement neuropathie périphérique sensitive ou sensitivomotrice (voir rubrique 4.4), possible aggravation de myasthénie (voir rubrique 4.4),

Manifestations digestives : Affections gastro-intestinales

Fréquent : gastralgies, nausées, vomissements

Peu fréquent : diarrhée

Rare : exceptionnellement colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4)

Manifestations hépatiques Affections hépatobiliaires

rarement, augmentation des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubinémie.

Manifestations cutanées :

photosensibilisation, érythème, prurit, purpura vasculaire ; exceptionnellement érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell.

Manifestations rhumatologiques :

tendinite et rupture du tendon d'Achille qui peuvent survenir dès les premières 48 heures du traitement et devenir bilatérales (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi), myalgies, arthralgies, hydarthrose.

Manifestations rénales :

très rares cas d'insuffisance rénale aiguë, rapportés le plus souvent dans un contexte infectieux sévère.

~~Rarement, augmentation élévation des transaminases, des phosphatases alcalines, et de la bilirubinémie~~ augmentation de la bilirubine sanguine.

~~Manifestations cutanées~~ Affections de la peau et du tissu sous-cutané

~~Fréquent : Urticaire~~

~~Peu fréquent : Photosensibilisation~~ photosensibilité (cf. rubrique 4.4)

~~Rare : Érythème, prurit~~

~~Fréquence indéterminée:~~ purpura vasculaire, exceptionnellement érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell

~~Manifestations rhumatologiques~~ Affections musculo-squelettiques et systémiques

~~Fréquent : Arthralgies, myalgies~~

~~Fréquence indéterminée : tendinite, rupture du tendon d'Achille qui peuvent survenir dès les premières 48 heures du traitement et devenir bilatérales, rupture tendineuse (possibilité de guérison lente ou de séquelles pour les troubles tendineux) (voir rubriques 4.3 et 4.4), hydarthrose, épanchement articulaire~~

~~Manifestations rénales~~ Affections du rein et des voies urinaires

~~très rares cas d'insuffisance rénale aiguë, rapportés le plus souvent dans un contexte infectieux sévère~~