

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Avelox 400 mg/250 ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 flacon ou 1 poche de 250 ml contient 400 mg de moxifloxacin (sous forme de chlorhydrate).
1 ml contient 1,6 mg de moxifloxacin (sous forme de chlorhydrate).

Excipient à effet notoire : 250 ml de solution pour perfusion contient 787 mg (34 mmol) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion
Solution limpide, jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Avelox est indiqué dans le traitement des :

- pneumonies communautaires
- infections compliquées de la peau et des tissus mous

La moxifloxacin doit être réservée au traitement des pneumonies communautaires et des infections compliquées de la peau et des tissus mous lorsque les antibiotiques, habituellement recommandés dans les traitements initiaux de ces infections, sont jugés inappropriés.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est 400 mg de moxifloxacin, administrée une fois par jour, en perfusion.

Le traitement initial par voie intraveineuse peut être suivi par un traitement oral par la moxifloxacin 400 mg comprimé selon le contexte clinique.

Lors des études cliniques, la plupart des patients ont bénéficié d'un traitement par voie orale dans les 4 jours (pour les pneumonies communautaires) ou dans les 6 jours (pour les infections compliquées de la peau et des tissus mous). La durée totale recommandée du traitement (administration intraveineuse suivie d'une administration orale) est de 7 à 14 jours pour les pneumonies communautaires et de 7 à 21 jours pour les infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le patient ayant une insuffisance rénale y compris sévère, et chez le patient en dialyse chronique c'est à dire sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (voir rubrique 5.2 pour plus de détails).

Les données actuelles sont insuffisantes chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.3).

Autres populations particulières

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

Population pédiatrique

La moxifloxacin est contre-indiquée chez les enfants et adolescents en période de croissance. L'efficacité et la sécurité d'emploi de la moxifloxacin chez les enfants et les adolescents n'a pas été établie (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Administration intraveineuse; **perfusion à débit constant sur 60 minutes** (voir aussi rubrique 4.4).

Selon le contexte clinique, la solution pour perfusion peut être administrée par une tubulure en T avec des solutions pour perfusion compatibles (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la moxifloxacin, aux autres quinolones ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).
- Patients âgés de moins de 18 ans.
- Antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone.

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

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

La moxifloxacin ne doit pas être utilisée en même temps que d'autres molécules provoquant un allongement de l'intervalle QT (voir également rubrique 4.5).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de moxifloxacin doit être évitée chez les patients ayant présenté des effets indésirables graves lors de l'utilisation antérieure de médicaments contenant une quinolone ou une fluoroquinolone (voir rubrique 4.8). Le traitement de ces patients par moxifloxacin devra être instauré uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique et après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).

Le bénéfice d'un traitement par la moxifloxacin, en particulier pour les infections peu sévères, doit être contrebalancé avec les informations contenues dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Allongement de l'intervalle QTc et conditions cliniques potentiellement associées à un allongement de l'intervalle QTc

La moxifloxacin entraîne un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme de certains

patients. L'ampleur de cet allongement peut augmenter avec l'augmentation des concentrations plasmatiques due à une vitesse de perfusion intraveineuse rapide. Aussi, la durée de la perfusion ne doit pas être inférieure à celle recommandée de 60 minutes et la dose intraveineuse de 400 mg une fois par jour ne doit pas être dépassée. Pour plus de détails, voir ci-dessous et consulter les rubriques 4.3 et 4.5.

En cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une arythmie cardiaque, avec ou sans documentation ECG, le traitement par la moxifloxaciné doit être arrêté.

La moxifloxaciné doit être utilisée avec précaution chez tout patient présentant des prédispositions à une arythmie cardiaque (par exemple, une ischémie myocardique aiguë) car il peut présenter un risque plus important de développer une arythmie ventriculaire (incluant les torsades de pointes) et un arrêt cardiaque. Voir aussi les rubriques 4.3 et 4.5.

La moxifloxaciné doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant un traitement hypokaliémiant ou bradycardisant. Voir aussi les rubriques 4.3 et 4.5.

Les femmes et les personnes âgées peuvent être plus sensibles aux effets des traitements allongeant l'intervalle QTc tels que la moxifloxaciné. Aussi, une attention particulière est requise chez ces patients.

Réactions d'hypersensibilité et allergiques

Des réactions d'hypersensibilité et allergiques ont été rapportées avec les fluoroquinolones dont la moxifloxaciné après une première administration. Des réactions anaphylactiques peuvent évoluer en choc mettant en jeu le pronostic vital, même après une première administration. Si des signes cliniques de réactions d'hypersensibilité sévères apparaissent, le traitement par la moxifloxaciné doit être arrêté et un traitement adéquat doit être instauré (par exemple, un traitement du choc).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par la moxifloxaciné (voir rubrique 4.8). Le syndrome de Kounis est défini comme des symptômes cardiovasculaires résultant d'une réaction allergique ou d'hypersensibilité, associés à une constriction des artères coronaires et pouvant potentiellement conduire à un infarctus du myocarde.

Troubles hépatiques sévères

Des cas d'hépatites fulminantes pouvant aboutir à une insuffisance hépatique (parfois fatale) ont été rapportés avec la moxifloxaciné (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de consulter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes ou des signes d'hépatite fulminante tels qu'une asthénie d'apparition rapide associée à un ictère, des urines foncées, une tendance au saignement ou une encéphalopathie hépatique, apparaissent.

Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés en cas d'apparition de symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique.

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères, incluant la nécrolyse épidermique toxique (également connue sous le nom de syndrome de Lyell), le syndrome de Stevens-Johnson et la Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pouvant engager le pronostic vital voire être fatals, ont été rapportés avec la moxifloxaciné (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères et être étroitement surveillés. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la moxifloxaciné doit être arrêtée immédiatement et un autre traitement doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un syndrome de Stevens Johnson, une nécrolyse épidermique toxique, une Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) ou un syndrome DRESS lors de l'utilisation de moxifloxaciné, le traitement par la moxifloxaciné ne doit à aucun moment être repris chez ce patient.

Patients prédisposés aux convulsions

Les quinolones sont connues pour favoriser la survenue de convulsions. La moxifloxaciné doit être

utilisée avec précaution chez des patients présentant des troubles du système nerveux central ou en présence d'autres facteurs de risque susceptibles de prédisposer à des convulsions ou d'abaisser le seuil épileptogène. En cas de convulsions, le traitement par la moxifloxacine doit être interrompu et des mesures appropriées mises en place.

Effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles

De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (musculo-squelettiques, nerveux, psychiatriques et sensoriels), ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones et des fluoroquinolones, indépendamment de leur âge et de facteurs de risque préexistants. Le traitement par moxifloxacine doit être immédiatement interrompu dès les premiers signes ou symptômes d'un effet indésirable grave et les patients doivent être invités à contacter leur médecin pour un avis médical.

Neuropathie périphérique

Des cas de polyneuropathies sensorielles ou sensitivo-motrices, se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse musculaire, ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones et des fluoroquinolones. Afin de prévenir une évolution vers un état potentiellement irréversible, les patients traités par moxifloxacine doivent être invités à contacter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement ou une faiblesse musculaire apparaissent (voir rubrique 4.8).

Réactions psychiatriques

Des réactions psychiatriques peuvent apparaître même après la première administration de quinolones dont la moxifloxacine. Dans de très rares cas, les réactions dépressives ou psychotiques ont conduit à des pensées suicidaires ou des actes d'auto-agression tels que des tentatives de suicide (voir rubrique 4.8). Dans le cas où le patient présenterait ces réactions, le traitement doit être interrompu et des mesures appropriées mises en place. La prudence est recommandée si la moxifloxacine doit être utilisée chez des patients psychotiques ou ayant des antécédents de maladie psychiatrique.

Diarrhée associée à l'antibiotique dont colite

Une diarrhée et une colite associées à l'antibiotique, y compris une colite pseudo-membraneuse et une diarrhée à *Clostridium difficile*, ont été rapportées avec l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, dont la moxifloxacine ; les manifestations peuvent varier de la diarrhée légère à la colite fatale. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée sévère durant ou suivant l'utilisation de la moxifloxacine. Si une diarrhée ou une colite associée à l'antibiotique est suspectée ou confirmée, le traitement antibiotique en cours, y compris la moxifloxacine, doit être interrompu et des mesures thérapeutiques adéquates doivent être mises en place immédiatement. De plus, des mesures appropriées de contrôle de l'infection doivent être prises afin de limiter le risque de transmission. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués chez les patients qui développent une diarrhée sévère.

Patients atteints de myasthénie

La moxifloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie car une exacerbation des symptômes est possible.

Tendinite et rupture des tendons

Des tendinites et des ruptures de tendon (affectant particulièrement mais pas uniquement le tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures du traitement par les quinolones et fluoroquinolones, et leur survenue a été rapportée jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.3 et 4.8). Le risque de tendinite et de rupture de tendon est augmenté chez les patients âgés, les patients présentant une insuffisance rénale, les patients ayant reçu des greffes d'organes solides et ceux traités simultanément par des corticoïdes. Par conséquent, l'utilisation concomitante de corticoïdes doit être évitée.

Dès les premiers signes de tendinite (par exemple gonflement douloureux, inflammation), le traitement par moxifloxacine doit être interrompu et le recours à un autre traitement doit être envisagé. Le ou les membres atteints doivent être traités de façon appropriée (par exemple immobilisation). Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés si des signes de tendinopathie apparaissent.

Anévrisme aortique et dissection aortique, et régurgitation/incompétence des valves cardiaques

Les études épidémiologiques font état d'une augmentation du risque d'anévrisme aortique et de dissection aortique, en particulier chez les personnes âgées, ainsi que de régurgitation de la valve aortique et la valve mitrale après la prise de fluoroquinolones. Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation soignée du rapport bénéfice/risque et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie anévrismale ou de valvulopathie cardiaque congénitale, chez les patients ayant reçu un diagnostic d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique ou encore de valvulopathie cardiaque préexistant, ou présentant d'autres facteurs de risque ou affections prédisposant

- à la fois à l'anévrisme aortique ou la dissection aortique et à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par exemple, troubles du tissu conjonctif tels que syndrome de Marfan ou syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, maladie de Behçet, hypertension artérielle, polyarthrite rhumatoïde) ou encore
- à l'anévrisme et la dissection aortiques (par ex. les troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu ou l'artérite à cellules géantes [maladie de Horton], l'athérosclérose connue, ou le syndrome de Sjögren) ou encore
- à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par ex. endocardite infectieuse).

Le risque d'anévrisme et de dissection aortiques, ainsi que de rupture des valves aortiques peut également être augmenté chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes systémiques.

En cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, il doit être recommandé aux patients de contacter immédiatement un service d'urgences médicales.

Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, d'apparition de nouvelles palpitations cardiaques ou du développement d'un œdème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Les patients âgés présentant des troubles de la fonction rénale doivent utiliser la moxifloxacine avec précaution s'ils ne peuvent s'hydrater correctement car la déshydratation peut augmenter le risque d'insuffisance rénale.

Troubles de la vision

En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté rapidement (voir rubriques 4.7 et 4.8).

Dysglycémie

Comme avec toutes les fluoroquinolones, des perturbations du taux de glucose dans le sang, incluant à la fois une hypoglycémie et une hyperglycémie, ont été signalées avec la moxifloxacine (voir rubrique 4.8). Chez les patients traités par moxifloxacine, les cas de dysglycémie se sont principalement produits chez des patients diabétiques âgés sous traitement concomitant par antidiabétiques oraux (p. ex. sulfamides hypoglycémifiants) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, il est conseillé de surveiller attentivement la glycémie.

Prévention des réactions de photosensibilité

Des réactions de photosensibilité ont été observées chez des patients traités par quinolones. Cependant, les études ont montré que le risque d'induire une photosensibilité serait plus faible avec la moxifloxacine. Toutefois, les patients doivent être informés d'éviter l'exposition aux rayons UV ou une exposition solaire forte et/ou prolongée pendant leur traitement par la moxifloxacine (voir rubrique 4.8).

Patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Les patients ayant des antécédents familiaux ou un déficit acquis en glucose-6-phosphate déshydrogénase sont prédisposés à la survenue de réactions hémolytiques lors d'un traitement par quinolones. Ainsi, la moxifloxacine doit être administrée avec précaution chez ce type de patients.

Inflammation tissulaire péri-artérielle

La solution pour perfusion de moxifloxacine est uniquement destinée à une administration intraveineuse. L'administration intra-artérielle doit être évitée car une inflammation tissulaire péri-artérielle a été observée dans les études précliniques en cas de perfusion par cette voie.

Patients avec des infections compliquées de la peau et des tissus mous particulières

L'efficacité clinique de la moxifloxacine dans le traitement des infections sur brûlures sévères, des fasciites et des infections du pied diabétique avec ostéomyélite n'a pas été établie.

Interférence avec les tests biologiques

Un traitement par moxifloxacine peut interférer avec la recherche de *Mycobacterium* spp. en inhibant la croissance bactérienne, donnant des résultats faussement négatifs dans les prélèvements de patients en cours de traitement par la moxifloxacine.

Patients avec infections à SARM

La moxifloxacine est déconseillée dans le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). En cas d'infections suspectée ou confirmée à SARM, un traitement avec un antibiotique approprié doit être débuté (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

L'utilisation de la moxifloxacine est contre-indiquée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3.) en raison d'effets indésirables observés sur le cartilage de jeunes animaux (voir rubrique 5.3).

Information sur les excipients

Ce médicament contient 787 mg (approximativement 34 mmol) de sodium par flacon avec 250 ml de solution pour perfusion, ce qui équivaut à 39,35% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Interactions avec des médicaments

Un effet additif de l'allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu lors de l'administration conjointe de moxifloxacine et d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QTc. Cet effet peut entraîner une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, notamment des torsades de pointes. Aussi, l'administration simultanée de moxifloxacine et de l'un des médicaments suivants est contre-indiquée (voir aussi rubrique 4.3) :

- antiarythmiques de classe IA (exemple : quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- antiarythmiques de classe III (exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide),
- antipsychotiques (exemple : phénothiazines, pimozide, sertindole, halopéridol, sultopride),
- antidépresseurs tricycliques,
- certains antimicrobiens (saquinavir, sparfloxacine, érythromycine IV, pentamidine, antipaludiques particulièrement halofantrine),

- certains antihistaminiques (terfénadine, astémizole, mizolastine),
- autres (cisapride, vincamine IV, bépridil, diphémanil).

La moxifloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par des médicaments pouvant provoquer une hypokaliémie (par exemple les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques, les laxatifs et les lavements (à fortes doses), les corticoïdes, l'amphotéricine B) ou induire une bradycardie cliniquement significative.

Après administration répétée chez le volontaire sain, la moxifloxacine augmente la C_{max} de la digoxine d'environ 30 % sans conséquence sur l'AUC ni sur la concentration résiduelle. Aussi, aucune précaution d'emploi n'est nécessaire lors d'une administration conjointe de moxifloxacine et de digoxine.

Lors d'études menées chez les patients diabétiques, l'administration concomitante de moxifloxacine orale et de glibenclamide a conduit à une diminution d'environ 21 % des C_{max} de glibenclamide. L'association de glibenclamide et de moxifloxacine peut théoriquement provoquer une hyperglycémie légère et transitoire. Cependant, les modifications pharmacocinétiques du glibenclamide observées n'ont pas eu de traduction pharmacodynamique (glycémie, insulémie). Aucune interaction cliniquement significative n'a donc été constatée entre la moxifloxacine et le glibenclamide.

Modifications de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques, notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des tétracyclines, du cotrimoxazole et certaines céphalosporines. Le contexte infectieux et inflammatoire, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part de la maladie infectieuse et du traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR (International Normalised Ratio). Aussi, il sera prudent d'effectuer un contrôle plus fréquent de l'INR et si nécessaire, d'adapter la posologie de l'anticoagulant oral.

Les études cliniques n'ont montré aucune interaction avec les médicaments suivants : ranitidine, probénécide, contraceptifs oraux, suppléments calciques, morphine administrée par voie parentérale, théophylline, ciclosporine ou itraconazole.

Des études d'interaction *in vitro* avec le cytochrome P-450 ont confirmé ces données. Au vu des résultats, une interaction métabolique via le cytochrome P-450 est improbable.

Interaction avec l'alimentation

Il n'existe pas d'interaction cliniquement pertinente entre la moxifloxacine et l'alimentation, produits laitiers inclus.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'emploi de la moxifloxacine chez la femme enceinte n'a pas été évaluée. Des études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. En raison du risque de lésions du cartilage des articulations de soutien des animaux immatures par les fluoroquinolones et des lésions articulaires réversibles décrites chez les enfants recevant des fluoroquinolones, la moxifloxacine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Il n'y a pas de données disponibles chez la femme qui allaite. D'après les données précliniques, de faibles quantités de moxifloxacine sont excrétées dans le lait maternel. En l'absence de données cliniques et en raison du risque de lésions du cartilage des articulations de soutien des animaux immatures par les fluoroquinolones, le traitement par moxifloxacine est contre-indiqué durant

l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fécondité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fécondité (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les fluoroquinolones dont la moxifloxacine peuvent avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines en raison de manifestations neurologiques (exemple : sensations vertigineuses, perte de vision soudaine et transitoire, voir rubrique 4.8) ou de brèves pertes de connaissance (syncope, voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de ces risques potentiels et doivent connaître leurs réactions à ce médicament avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les événements indésirables observés lors des essais cliniques et issus de rapports post-commercialisation avec la moxifloxacine administrée à raison de 400 mg par jour par voie orale ou IV (administration par voie intraveineuse uniquement, traitement séquentiel [voie intraveineuse/voie orale] et administration par voie orale), sont énumérés ci-dessous selon les catégories de fréquence :

Hormis les nausées et les diarrhées, tous les événements indésirables ont été observés à une fréquence inférieure à 3 %.

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les fréquences sont définies ainsi :

- fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)
- très rare ($< 1/10000$)
- indéterminée (ne peut être déterminé sur base des données disponibles)

Classes de systèmes d'organes (MeDRA)	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	indéterminée
Infections et infestations	Surinfections par des bactéries ou des champignons résistants, par ex. candidose orale et vaginale				
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Leucopénie(s) Neutropénie Thrombocytopénie Thrombocythémie Eosinophilie sanguine Prolongation du temps de		Augmentation du taux de prothrombine / diminution de l'INR Agranulocytose Pancytopénie	

		prothrombine / augmentation de l'INR			
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques (voir rubrique 4.4)	Anaphylaxie, y compris, très rarement, choc mettant la vie en danger (voir rubrique 4.4) Œdème allergique / angioedème (y compris œdème laryngé, pouvant mettre la vie en danger, voir rubrique 4.4)		
Troubles endocriniens				Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperlipidémie	Hyperglycémie Hyperuricémie	Hypoglycémie Coma hypoglycémique	
Affections psychiatriques*		Réactions anxieuses Hyperactivité psychomotrice/agitation	Labilité émotionnelle Dépression (évoluant, dans de très rares cas, vers des comportements d'autodestruction, tels que idées/pensées suicidaires ou tentatives de suicide, voir rubrique 4.4) Hallucination Délire	Dépersonnalisation Réactions psychotiques (pouvant évoluer vers des comportements d'autodestruction, tels que idées/pensées suicidaires ou tentatives de suicide, voir rubrique 4.4)	
Affections du système nerveux*	Céphalées Etourdissements	Paresthésie/dysesthésie Troubles du goût (y compris agueusie dans de très rares cas) Confusion et désorientation Troubles du sommeil (principalement insomnie) Tremblements. Vertiges Somnolence	Hypoesthésie. Parosmie (y compris anosmie) Rêves anormaux Troubles de la coordination (y compris troubles de la démarche, particulièrement suite aux étourdissements et vertiges) Convulsions, y compris crise grand mal (voir rubrique	Hyperesthésie	

			4.4) Troubles de l'attention Troubles du langage. Amnésie Neuropathie périphérique et polyneuropathie		
Affections oculaires*		Troubles visuels, y compris diplopie et vision trouble (particulièrement en cas de réactions du système nerveux central, voir rubrique 4.4)	Photophobie	Perte de vision transitoire (en particulier au cours de réactions du système nerveux central (voir rubriques 4.4 et 4.7) Uvéite et transillumination bilatérale aiguë de l'iris (voir rubrique 4.4)	
Affections de l'oreille et du labyrinthe*			Acouphènes Troubles de l'audition y compris surdité (en général réversible)		
Affections cardiaques**	Allongement de l'intervalle QT chez les patients hypokaliémiques (voir rubrique 4.3 et 4.4)	Allongement de l'espace QT (voir rubrique 4.4) Palpitations. Tachycardie Fibrillation auriculaire Angine de poitrine	Tachyarythmies ventriculaires. Syncope (ex : brèves pertes de connaissance)	Arythmies aspécifiques Torsades de pointes (voir rubrique 4.4) Arrêt cardiaque (voir rubrique 4.4)	Syndrome de Kounis
Affections vasculaires**		Vasodilatation	Hypertension Hypotension	Vascularite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée (y compris conditions asthmatiques)			
Affections gastro-intestinales	Nausées. Vomissements Douleurs gastro-intestinales et abdominales Diarrhée	Diminution de l'appétit et de la prise alimentaire Constipation Dyspepsie Flatulence Gastrite Augmentation de l'amylase	Dysphagie Stomatite Colite liée à un antibiotique (y compris colite pseudomembraneuse, dans de très rares cas, associée à des complications mettant la vie en danger, voir rubrique 4.4)		
Affections hépato-	Augmentation	Atteinte hépatique	Ictère.	Hépatite	

Résumé des caractéristiques du produit

biliaires	des transaminases	(y compris augmentation des LDH) Augmentation de la bilirubine Augmentation de la gamma-glutamyl-transférase Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Hépatite (principalement cholestatique)	fulminante pouvant aboutir à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital (parfois fatale) (voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Rash Urticaire Sécheresse de la peau		Réactions cutanées bulleuses à type de Syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell (pouvant menacer le pronostic vital, voir rubrique 4.4)	Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (voir rubrique 4.4), érythème pigmenté fixe, réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques*		Arthralgie Myalgie	Tendinite (voir rubrique 4.4) Crampes musculaires. Contractions fasciculaires Faiblesse musculaire	Rupture des tendons (voir rubrique 4.4) Arthrite Rigidité musculaire Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4)	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires		Déshydratation	Atteinte de la fonction rénale (y compris augmentation de l'urée et de la créatinine) Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4)		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration*	Réactions au site d'injection	Sensation d'être malade (principalement asthénie ou fatigue) Douleurs aspécifiques (y	Œdème		

		compris douleur dorsale, thoracique, pelvienne et aux extrémités) Transpiration			
--	--	--	--	--	--

* De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant des systèmes d'organes sensoriels divers, parfois multiples (notamment des effets de type tendinite, rupture de tendon, arthralgie, douleur des extrémités, troubles de la marche, neuropathies associées à des paresthésies et des névralgies, fatigue, symptômes psychiatriques (y compris troubles du sommeil, anxiété, attaques de panique, dépression et des idées suicidaires), troubles de la mémoire et de la concentration et troubles de l'audition, de la vue, du goût et de l'odorat), ont été rapportés en association avec l'utilisation de quinolones et de fluoroquinolones, parfois indépendamment des facteurs de risque préexistants (voir rubrique 4.4).

** Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables suivants ont été observés à une fréquence plus élevée dans le sous-groupe des patients traités par voie intraveineuse, avec ou sans traitement oral séquentiel:

Fréquents: augmentation des gamma-GT
 Peu fréquents: tachyarythmies ventriculaires, hypotension, œdème, colite associée à l'antibiotique (y compris colite pseudomembraneuse, dans de très rares cas associée à des complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital; voir rubrique 4.4), crises convulsives y compris des crises de grand mal (voir rubrique 4.4), hallucinations, altération de la fonction rénale (dont augmentation de l'urée et de la créatinine), insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Les effets secondaires suivants ont été rapportés dans de très rares cas au cours d'un traitement avec d'autres fluoroquinolones. Ils sont donc susceptibles de survenir également au cours d'un traitement avec la moxifloxacine: augmentation de la pression intracrânienne (y compris la pseudotumeur cérébrale), hypernatrémie, hypercalcémie, anémie hémolytique.

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:

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou

Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucune mesure spécifique n'est recommandée lors d'un surdosage accidentel. En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en place. Une surveillance électrocardiographique doit être

effectuée en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QT. L'administration simultanée de charbon et d'une dose orale ou intraveineuse de 400 mg de moxifloxacine réduira la biodisponibilité plasmatique de celle-ci de plus de 80% ou 20 % respectivement. L'utilisation précoce de charbon peut s'avérer utile pour prévenir l'augmentation excessive des taux plasmatiques de moxifloxacine en cas de surdosage par voie orale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe Pharmaco-thérapeutique: antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, code ATC: J01MA14.

Mécanisme d'action

La moxifloxacine inhibe les topoisomérasés II bactériennes (ADN gyrase et topoisomérase IV) nécessaires à la réplication, à la transcription et à la réparation de l'ADN bactérien.

Pharmacocinétique/pharmacodynamie

L'activité bactéricide des fluoroquinolones est concentration-dépendante. Les études de pharmacodynamie avec les fluoroquinolones sur des modèles d'animaux infectés et chez l'homme montrent que le premier facteur déterminant de l'efficacité est le rapport AUC₂₄/CMI.

Mécanisme de résistance

La résistance aux fluoroquinolones se développe par mutations de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV. D'autres mécanismes peuvent inclure une surexpression des pompes d'efflux, une imperméabilité et une protection de l'ADN gyrase par une protéine. Une résistance croisée peut être attendue entre la moxifloxacine et les autres quinolones. L'activité de la moxifloxacine n'est pas affectée par les mécanismes de résistance spécifiques aux antibiotiques d'autres classes.

Concentrations critiques et diamètres d'inhibition

Concentrations critiques de l'EUCAST et diamètres d'inhibition selon la méthode des disques pour la moxifloxacine (01/01/2012) :

Microorganismes	Sensible	Résistant
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 24 mm	> 1 mg/l < 21 mm
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 22 mm	> 0,5 mg/l < 22 mm
<i>Streptococcus</i> Groupes A, B, C, G	≤ 0,5 mg/l ≥ 18 mm	> 1 mg/l < 15 mm
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 25 mm	> 0,5 mg/l < 25 mm
<i>Moraxella Catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 23 mm	> 0,5 mg/l < 23 mm
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 mg/l ≥ 20 mm	> 1 mg/l < 17 mm
Concentrations critiques non liées à l'espèce*	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

*Les concentrations critiques non liées à l'espèce bactérienne ont été déterminées principalement sur la base des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles ne sont à utiliser que pour les espèces n'ayant pas de concentration critique propre à l'espèce et ne doivent pas être utilisées vis-à-vis d'espèces pour lesquelles des critères d'interprétation restent encore à déterminer.

Sensibilité microbienne

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles
<p><u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Staphylococcus aureus</i>*⁺ <i>Streptococcus agalactiae</i> (Groupe B) Groupe de <i>Streptococcus milleri</i>* (<i>S. anginosus</i>, <i>S. constellatus</i> et <i>S. intermedius</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus pyogenes</i>* (Groupe A) <i>Streptocoques du groupe viridans</i> (<i>S. viridans</i>, <i>S. mutans</i>, <i>S. mitis</i>, <i>S. sanguinis</i>, <i>S. salivarius</i>, <i>S. thermophilus</i>)</p>
<p><u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i>* <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>*</p>
<p><u>Anaérobies</u> <i>Prevotella</i> sp.</p>
<p><u>Autres</u> <i>Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae</i>* <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>*</p>
Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut poser un problème
<p><u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i>* <i>Enterococcus faecium</i>*</p>
<p><u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Enterobacter cloacae</i>* <i>Escherichia coli</i>*[#] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>*[#] <i>Proteus mirabilis</i>*</p>
<p><u>Anaérobies</u> <i>Bacteroides fragilis</i>*</p>
<u>ESPECES NATURELLEMENT RÉSISTANTES</u>
<p><u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>
<p>* Activité démontrée de façon satisfaisante au cours des études cliniques ⁺ <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM) a une probabilité importante d'être résistant aux fluoroquinolones. Un taux de résistance à la moxifloxacin > 50% a été rapporté pour <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline. [#] Les souches productrices de BLSE (Béta-lactamases à spectre étendu) sont habituellement aussi résistantes aux fluoroquinolones.</p>

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et biodisponibilité

Après administration d'une dose intraveineuse unique de 400 mg sur 1 heure, le pic de concentration plasmatique d'environ 4,1 mg/L est atteint à la fin de la perfusion, ce qui correspond à une

augmentation moyenne d'environ 26% par rapport aux valeurs observées après administration orale (3,1 mg/L). L'AUC d'environ 39 mg·h/L après administration intraveineuse n'est que légèrement supérieure à celle observée après une administration orale (35 mg·h/L), conformément à une biodisponibilité absolue d'environ 91%.

Chez les patients, un ajustement posologique de la moxifloxacine intraveineuse en fonction de l'âge et du sexe n'est pas requis.

La pharmacocinétique est linéaire pour des doses uniques orales allant de 50 à 1200 mg, jusqu'à 600 mg en dose unique intraveineuse, ainsi que jusqu'à 600 mg, une fois par jour, pendant 10 jours.

Distribution

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

Des concentrations maximales de 5,4 mg/kg et 20,7 mg/l (moyennes géométriques) ont été atteintes dans la muqueuse bronchique et dans le liquide alvéolaire, 2,2 heures après une dose orale. La concentration maximale correspondante dans les macrophages alvéolaires était de 56,7 mg/kg. Des concentrations de 1,75 mg/l dans le liquide de bulle ont été observées 10 heures après administration intraveineuse. Des concentrations de la fraction non liée de l'antibiotique, identiques aux concentrations plasmatiques, ont été retrouvées dans le liquide interstitiel, avec une valeur maximale de 1.0 mg/L (moyenne géométrique) obtenue environ 1.8 heures après administration intra-veineuse.

Biotransformation

La moxifloxacine subit une biotransformation de Phase II et est excrétée par les voies rénale (approximativement 40 %) et biliaire/fécale (approximativement 60%) à l'état inchangé mais également sous la forme de deux métabolites, l'un sulfoconjugué (M1) et l'autre glucuroconjugué (M2). M1 et M2 sont les seuls métabolites significatifs pour l'homme et tous deux sont microbiologiquement inactifs.

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

Élimination

La moxifloxacine est éliminée du plasma avec une demi-vie terminale moyenne de l'ordre de 12 heures. La clairance corporelle totale apparente moyenne après administration d'une dose de 400 mg est comprise entre 179 et 246 ml/min. Suite à une perfusion intraveineuse de 400 mg, la fraction de la dose administrée retrouvée sous forme inchangée est approximativement de 22 % dans l'urine et de 26 % dans les fécès. La dose retrouvée (sous forme inchangée et métabolites) est approximativement de 98 % après administration intraveineuse. La clairance rénale se situe entre 24 et 53 ml/min., suggérant une réabsorption tubulaire rénale partielle du produit. L'administration conjointe de moxifloxacine et de ranitidine ou de probénécide n'a pas modifié la clairance rénale de la moxifloxacine.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Sur la base d'études pharmacocinétiques menées chez les patients insuffisants hépatiques (stades A et

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études conventionnelles à doses répétées, la moxifloxaciné révèle une toxicité hépatique et hématologique chez les rongeurs et non-rongeurs. Des effets toxiques sur le système nerveux central ont été observés chez les singes. Ces effets apparaissent après une administration de doses élevées de moxifloxaciné ou à la suite d'un traitement prolongé.

Chez les chiens, des doses orales élevées (≥ 60 mg/kg) associées à des concentrations plasmatiques ≥ 20 mg/L ont provoqué des modifications de l'électrorétinogramme et dans des cas isolés, une atrophie rétinienne.

Après administration intraveineuse, les effets indiquant une toxicité systémique étaient les plus prononcés, lorsque la moxifloxaciné était injectée en bolus (45 mg/kg); mais ils n'ont pas été observés, lorsque la moxifloxaciné (40 mg/kg) était administrée en perfusion lente sur 50 minutes.

Après injection intra-artérielle, des modifications inflammatoires des tissus mous péri-artériels ont été observées suggérant que l'administration intra-artérielle de moxifloxaciné doit être évitée.

La moxifloxaciné est génotoxique sur des tests *in vitro* utilisant des bactéries ou des cellules de mammifères. Les tests *in vivo* n'ont pas mis en évidence de génotoxicité en dépit de l'utilisation de très fortes doses de moxifloxaciné. La moxifloxaciné n'a pas montré de potentiel carcinogène sur un essai d'initiation/promotion effectué chez le rat.

In vitro, la moxifloxaciné a révélé des propriétés cardiaques électrophysiologiques qui peuvent causer un allongement de l'intervalle QT à des concentrations élevées.

Après administration intraveineuse de moxifloxaciné à des chiens (30 mg/kg perfusés sur 15, 30 ou 60 minutes), il a été montré que le degré d'allongement de l'intervalle QT était nettement fonction de la vitesse de perfusion, à savoir : plus la durée de perfusion était courte, plus l'allongement de l'intervalle QT était important. Aucun allongement de l'intervalle QT n'a pas été observé à une dose de 30 mg/kg perfusée sur 60 minutes.

D'après les études de reproduction menées chez le rat, le lapin et le singe, la moxifloxaciné franchit la barrière placentaire. Les études réalisées chez le rat (p.o. et IV) et le singe (p.o.) n'ont pas mis en évidence de tératogénicité ni de troubles de la fertilité suite à l'administration de moxifloxaciné. Une incidence légèrement augmentée des malformations vertébrales et costales a été observée chez les fœtus de lapins mais uniquement à une dose (20 mg/kg en IV) qui était associée à une toxicité maternelle sévère. Chez le singe et le lapin, il a été observé à des concentrations plasmatiques thérapeutiques humaines, une augmentation de l'incidence des avortements.

Les quinolones, dont la moxifloxaciné, sont connues pour provoquer des lésions du cartilage des principales articulations diarthrodiales chez l'animal immature.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Acide chlorhydrique 1 N (pour ajustement du pH)

Solution d'hydroxyde de sodium 2 N (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Les solutions suivantes ne sont pas compatibles avec la solution pour perfusion de moxifloxacin :
Solutions de chlorure de sodium 10% et 20%
Solutions de bicarbonate de sodium 4,2% et 8,4%
Cet antibiotique ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Poche polyoléfine : 3 ans
Flacon verre : 5 ans
Utiliser immédiatement après la première ouverture et/ou la dilution.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver à une température inférieure à 15°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poches polyoléfine avec embout en polypropylène contenues dans un suremballage en aluminium. Il existe des boîtes en carton contenant 5 et 12 poches de 250 ml.
Flacons en verre incolore (type 2) fermés par un bouchon en chlorobutyle ou en bromobutyle. Le flacon de 250 ml existe en conditionnement de 1 flacon et en multi-pack composé de 5 flacons (5 conditionnements de 1 flacon).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce produit est un produit à usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée.
Les solutions pour perfusion suivantes sont compatibles avec la solution pour perfusion de moxifloxacin 400 mg : eau pour préparations injectables, chlorure de sodium 0,9%, chlorure de sodium 1 M, glucose 5%/10%/40%, xylitol 20%, solution de Ringer, solution contenant du lactate de sodium (solution de Hartmann, solution de Ringer lactate).
La solution pour perfusion de moxifloxacin ne doit pas être perfusée en même temps que d'autres médicaments.
Ne pas utiliser si des particules sont visibles dans la solution ou si la solution présente un trouble.
Si la solution est conservée à basse température, un précipité peut se former qui se redissout à température ambiante. Il est par conséquent recommandé de ne pas stocker la solution pour perfusion à une température inférieure à 15°C.

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

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Résumé des caractéristiques du produit

Belgique :	BE241613 (flacon)	
	BE241604 (poche)	
Luxembourg:	2011071235	
	1x 12 poches	0339368
	1x 1 flacon	0339371
	1x 5 flacons	0339385

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

Date de première autorisation du texte : 09 décembre 2002

Date de dernier renouvellement : 04 septembre 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2026